

No. 07-075247- -00000-0000

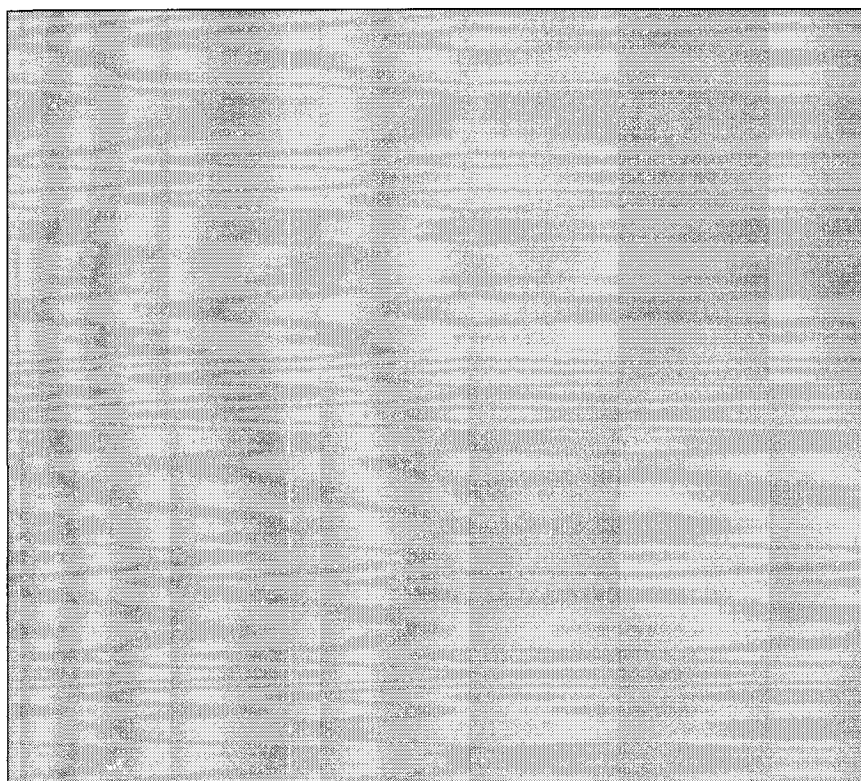
Fecha: 2007-07-24 16:22:12 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 260

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo 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. 11 No. 86-53 piso 6 Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ 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. <u>PCT/GB2006/000196</u> Fecha <u>20 de enero de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/077419 A1</u> Fecha <u>27 de julio de 2006</u>			
6 TITULO (54) <u>DERIVADOS DE PIRAZOL PARA LA INHIBICIÓN DE LAS CDKs Y GSKs.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 453/02</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u> <u>Reino Unido de la Gran Bretaña</u> <u>Reino Unido de la Gran Bretaña</u> <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>21 de enero de 2005</u> <u>22 de enero de 2005</u> <u>27 de enero de 2005</u> <u>09 de febrero de 2005</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/646,217</u> <u>0501480.8</u> <u>0501748.8</u> <u>60/651,339</u>
9 Comprobante de pago No. <u>07 - 51,441</u> Fecha <u>27 de junio de 2007</u>			

- ☒ 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 "Opinión escrita " * Excedente de palabras.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

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

1 Disquete

3280 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-075247-00000-0000

FECHA: 2007-07-24 16:22:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
TAXA: 17 PATENTE INE Evt. 578 FASE NACIONAL I
ADULTO PRESENTACION Folios: 260

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 51,441
FECHA : JUNIO 27 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	66-1540	26/06/2007	9,193,000.00

***** 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	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

POWER OF ATTORNEY DOCUMENTO DE PODER

El suscrito

The undersigned
acting on behalf of and representing **Astex Therapeutics Limited** a company duly organized and existing under the laws of **United Kingdom** domiciled at **436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, United Kingdom**
hereby appoints **JIMENA ESCOBAR-URIBE** and/or **IGNACIO ESCOBAR-URIBE**
domiciled at Bogota, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers:

1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties' rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at *Cambridge*
On *7th February 2006*
M. J. P.

CHIEF SCIENTIFIC
OFFICER

obrando en nombre y representación de
Astex Therapeutics Limited
una sociedad organizada y existente bajo las leyes del

Reino Unido
con domicilio en

436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido

JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR-URIBE

domiciliados en Bogotá, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñas, registros sanitarios, así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio. Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en
el



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 MAY 22 P 2:09

Jefe de Legaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

948762
J. mena Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **WYATT, Paul, Graham**
(Division of Biological Chemistry & Molecular Microbiology University of Dundee, Dow Street, Dundee DD1 5EH, Reino Unido de la Gran Bretaña);
- 2.) **BERDINI, Valerio**
(436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido de la Gran Bretaña);
- 3.) **GILL, Adrian, Liam**
(CVGI Medicinal Chemistry, 3S101 Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Reino Unido de la Gran Bretaña);
- 4.) **TREWARTHA, Gary**
(436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido de la Gran Bretaña);
- 5.) **WOODHEAD, Andrew, James**
(436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido de la Gran Bretaña);
- 6.) **NAVARRO, Eva, Figueroa**
(35 Romsey Road, Cambridge, CB1 3DD, Reino Unido de la Gran Bretaña);
- 7.) **O'BRIEN, Michael, Alistair**
(436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido de la Gran Bretaña);
- 8.) **PHILLIPS, Theresa, Rachel**
(3 Cumberland Drive, Bollington, Macclesfield SK10 5BR, 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 **“DERIVADOS DE PIRAZOL PARA LA INHIBICIÓN DE LAS CDKs Y GSKs”**.

Clase: C07D 453/02

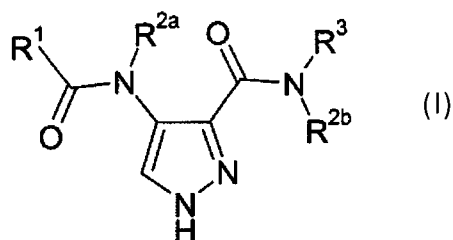

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

9

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad Estados Unidos de América (31) No. Prioridad 60/646,217 (32) Fecha 21/01/05 (33) País US Reino Unido de la Gran Bretaña 0501480.8 22/01/05 GB Reino Unido de la Gran Bretaña 0501748.8 27/01/05 GB Estados Unidos de América 60/651,339 09/02/05 GB		(51) Int Cl: C07D 453/02 (71) Solicitante(s) ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (72) Inventor(es) WYATT, Paul, Graham // BERDINI, Valerio // GILL, Adrian, Liam // TREWARTHA, Gary // WOODHEAD, Andrew, James // NAVARRO, Eva, Figueroa // O'BRIEN, Michael, Alistair // PHILLIPS, Theresa, Rachel. (74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 20/01/06 No. de solicitud PCT/GB2006/000196		(87) Publicación internacional Fecha: Fecha (dd/mm/aa) 27/07/06 N° publicación: WO 2006/077419 A1	
(54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOL PARA LA INHIBICIÓN DE LAS CDKs Y GSKs.			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal, tautómero, N-óxido, o solvato del mismo,

en donde:

R¹ se selecciona a partir de:

- (a) 2,6-diclorofenilo;
- (b) 2,6-difluorofenilo;

(c) un grupo fenilo 2,3,6-trisustituido, en donde los sustituyentes para el grupo fenilo se seleccionan a partir de flúor, cloro, metilo, y metoxilo; y

(d) un grupo R⁰, en donde R⁰ es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros del anillo; o un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de flúor, hidroxilo, ciano; hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- ó di-hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, y en donde uno o dos de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser

8

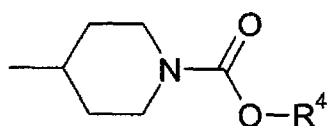
opcionalmente reemplazados por un átomo o grupo seleccionado a partir de O, S, NH, SO, SO₂;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno hidrógeno o metilo;

y en donde:

A. Cuando R¹ es (2,6-dicloro-fenilo y R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno; entonces R³ se puede seleccionar a partir de:

(i) un grupo:



en donde R⁴ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

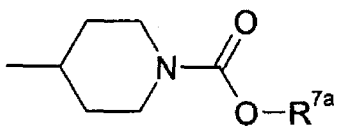
B. en donde R¹ es (b) 2,6-difluoro-fenilo y R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno; entonces R³ puede ser:

(ii) un grupo 4-piperidinilo N-sustituido, en donde el sustituyente N es alcoxi-carbonilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

C. en donde R¹ es (c) un grupo fenilo 2,3,6-trisustituido, en donde los sustituyentes para el grupo fenilo se seleccionan a partir de flúor, cloro, metilo, y metoxilo; y R^{2a}, y R^{2b} son ambos hidrógeno; entonces R³ se puede seleccionar a partir de los grupos (i) y (iii), como se define en la presente.

D. en donde R¹ es (d) un grupo R⁰, en donde R⁰ es un grupo carbocíclico o heterocíclico, que tiene de 3 a 12 miembros de anillo; o un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de flúor, hidroxilo, ciano; hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- o di-hidrocarbilo-amino de 1 a 4 átomos de carbono, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, y en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser reemplazados opcionalmente por un átomo o grupo seleccionado a partir de O, S, NH, SO, SO₂; entonces R³ puede ser:

(iii) un grupo



en donde R^{7a} se selecciona a partir de:

- hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido diferente de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

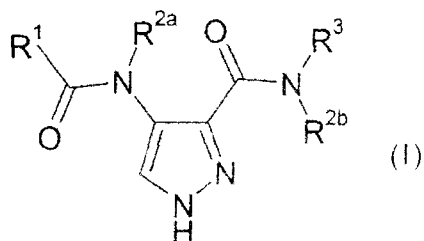
- hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, flúor, cloro, metil-sulfonilo, acetoxilo, ciano, metoxilo; y un grupo NR⁵R⁶; y

- un grupo -(CH₂)_n-R⁸ en donde n es 0 ó 1, y R⁸ se selecciona a partir de alquilo de 3 a 6 átomos de carbono; oxa-cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono; fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de flúor, cloro, metilo, y trifluorometilo; un grupo aza-bicicloalquilo; y un grupo heteroarilo

12 H

RESUMEN

La invención proporciona compuestos de la Fórmula (I):



o sales, tautómeros, N-óxidos, o solvatos de los mismos,
en donde:

R¹ se selecciona a partir de:

(a) 2,6-diclorofenilo;

(b) 2,6-difluorofenilo;

(c) un grupo fenilo 2,3,6-trisustituido, en donde los
sustituyentes para el grupo fenilo se seleccionan a partir de flúor,
cloro, metilo, y metoxilo;

(d) un grupo R⁰, en donde R⁰ es un grupo carbocíclico o
heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros del anillo; o un grupo
hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno hidrógeno o metilo; y

R³ es como se define en las reivindicaciones.

Los compuestos tienen actividad como inhibidores de la Cinasa
Dependiente de Ciclina (CDK) y Cinasas de Sintasa de Glicógeno
(GSK), cinasas y que son útiles en el tratamiento o en la profilaxis de
estados de enfermedad o condiciones mediadas por las cinasas.

* * * * *

H

13

DERIVADOS DE PIRAZOL PARA
LA INHIBICIÓN DE LAS CDKs Y GSKs

Esta invención se refiere a compuestos de pirazol que inhiben o modulan la actividad de las cinasas dependientes de ciclina (CDK) y cinasas de sintasa de glicógeno (GSK), al uso de los compuestos en el tratamiento o en la profilaxis de estados de enfermedad o condiciones mediadas por las cinasas, y a compuestos novedosos que tienen una actividad inhibidora o moduladora de cinasa. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen a los compuestos, e intermediarios químicos novedosos.

Antecedentes de la Invención

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

Las cinasas de proteína se pueden caracterizar por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, auto-fosforilación, trans-fosforilación por otras cinasas, interacciones de proteína-proteína, interacciones de proteína-lípido, e interacciones de proteína-polinucleótido. Una cinasa de proteína individual puede ser regulada por más de un mecanismo.

Las cinasas regulan muchos procesos celulares diferentes, incluyendo, pero no limitándose a, proliferación, diferenciación, apoptosis, movilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, mediante la adición de grupos fosfato a las proteínas
objetivas. Estos eventos de fosforilación actúan como conmutadores
moleculares de activación/desactivación que pueden modular o
regular la función biológica de la proteína objetivo. La fosforilación
de las proteínas objetivas se presenta en respuesta a una variedad
de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de
crecimiento y diferenciación, etcétera), eventos del ciclo celular,
tensiones medio-ambientales o nutricionales, etcétera. La cinasa de
proteína apropiada funciona en las sendas de señalización para
activar o inactivar (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo,
una enzima metabólica, proteína reguladora, receptor, proteína
citoesquelética, canal o bomba de iones, o factor de transcripción.
Se ha implicado una señalización incontrolada debida a un control
defectuoso de la fosforilación de la proteína en un número de
enfermedades, incluyendo, por ejemplo, inflamación, cáncer,
alergia/asma, enfermedades y condiciones del sistema inmune,

enfermedades y condiciones del sistema nervioso central, y angiogénesis.

Cinasas Dependientes de Ciclina

El proceso de división celular eucariótica se puede dividir
5 ampliamente en una serie de fases en secuencia denominadas G1,
S, G2, y M. Se ha demostrado que el progreso correcto a través de
las diferentes fases del ciclo celular depende críticamente de la
regulación especial y temporal de una familia de proteínas conocidas
como cinasas dependientes de ciclina (cdks), y un conjunto diverso
10 de sus componentes de proteína cognados asociados denominados
ciclinas. Las cinasas dependientes de ciclina son proteína de cinasa
de serina-treonina homólogas a cdc2 (también conocida como cdk1),
que son capaces de utilizar el ATP como un sustrato en la
fosforilación de diversos polipéptidos en un contexto dependiente de
15 la secuencia. Las ciclinas son una familia de proteínas
caracterizadas por una región de homología, que contiene
aproximadamente 100 aminoácidos, denominada como el "cuadro de
ciclina", el cual se utiliza en el enlace a, y en la definición de la
selectividad para, proteínas asociadas de cinasa dependiente de
20 ciclina específicas.

La modulación de los niveles de expresión, las velocidades de
degradación, y los niveles de activación de diferentes cinasas
dependientes de ciclina, y las ciclinas a través de todo el ciclo
celular, conduce a la formación cíclica de una serie de complejos de
25 cinasa dependiente de ciclina/ciclina, en donde las cinasas

dependientes de ciclina son enzimáticamente activas. La formación de estos complejos controla el paso a través de puntos de verificación del ciclo celular separados, y de esta manera, hace posible que continúe el proceso de la división celular. La falla para satisfacer los criterios bioquímicos previamente requeridos en un punto de verificación dado del ciclo celular, es decir, la falla para formar un complejo requerido de cinasa dependiente de ciclina/ciclina, puede conducir a un paro del ciclo celular y/o a apoptosis celular. La proliferación celular aberrante, como se manifiesta en el cáncer, con frecuencia se puede atribuir a una pérdida de control del ciclo celular correcto. Por consiguiente, la inhibición de la actividad enzimática de la cinasa dependiente de ciclina proporciona un medio por el cual se puede hacer que las células que se dividan anormalmente detengan su división y/o sean aniquiladas. La diversidad de cinasas dependientes de ciclina, y complejos de cinasa dependiente de ciclina, y sus papeles críticos en la mediación del ciclo celular, proporciona un amplio espectro de objetivos terapéuticos potenciales seleccionados con base en una racionalización bioquímica definida.

El progreso desde la fase G1 hasta la fase S de ciclo celular, es primordialmente regulado por cdk2, cdk3, cdk4, y cdk6 mediante su asociación con miembros de las ciclinas de tipo D y E. Las ciclinas de tipo D parecen ser instrumentales para hacer posible el paso más allá del punto de restricción G1, en donde el complejo de cdk2/ciclina E es clave para la transición desde la fase G1 hasta la

fase S. Se piensa que el progreso subsecuente a través de la fase S y la entrada en la fase G2 requiere del complejo de cdk2/ciclina A. Tanto la mitosis como la transición desde la fase G2 hasta la fase M que la desencadena, son reguladas por complejos de cdk1 y las ciclinas de tipo A y B.

Durante la fase G1, la proteína de retinoblastoma (Rb), y proteínas de bolsillo relacionadas, tales como p130, son sustratos para los complejos de cdk(2, 4, y 6)/ciclina. El progreso a través de la fase G1 es en parte facilitado por la hiperfosforilación, y por lo tanto la inactivación, de la proteína de retinoblastoma y p130 por los complejos de cdk(4/6)/ciclina-D. La hiperfosforilación de la proteína de retinoblastoma y p130 provoca la liberación de los factores de transcripción, tales como E2F, y por lo tanto, la expresión de los genes necesarios para el progreso a través de la fase G1 y para entrar en la fase S, tales como el gen para la ciclina E. La expresión de la ciclina E facilita la formación del complejo de cdk2/ciclina E, el cual amplifica o mantiene los niveles de E2F por medio de una fosforilación adicional de la proteína de retinoblastoma. El complejo de cdk2/ciclina E también fosforila otras proteínas necesarias para la réplica del ADN, tales como NPAT, que se ha implicado en la biosíntesis de histona. El progreso en la fase G1 y la transición de G1/S, también son regulados por la senda de Myc estimulado por mitógeno, que se alimenta hacia la senda de cdk2/ciclina E. Cdk2 también se conecta a la senda de respuesta al daño del ADN mediada por p53 por medio de la regulación por p53 de los niveles

de p21. p21 es un inhibidor de proteína de cdk2/ciclina E, y por lo tanto, es capaz de bloquear o demorar la transición de G1/S. Por consiguiente, el complejo de cdk2/ciclina E puede representar un punto en el cual se integran hasta algún grado los estímulos bioquímicos a partir de las sendas de Rb, Myc, y p53. Por consiguiente, cdk2 y/o el complejo de cdk2/ciclina E, representan buenos objetivos para la terapia diseñada para detener o recuperar el control de, el ciclo celular, en las células que se dividen de una manera aberrante.

No está claro el papel exacto de cdk3 en el ciclo celular. Como todavía no se ha identificado un componente asociado de ciclina cognado, pero sí una forma negativa dominante de células demoradas cdk3 en G1, se sugiere de esta manera que cdk3 tiene un papel en la regulación de la transición de G1/S.

Aunque la mayoría de las cinasas dependientes de ciclina se han implicado en la regulación del ciclo celular, existe evidencia de que ciertos miembros de la familia de cinasa dependiente de ciclina están involucrados en otros procesos bioquímicos. Esto es ejemplificado por cdk5, que es necesaria para el desarrollo neuronal correcto, y que también se ha implicado en la fosforilación de varias proteínas neuronales, tales como Tau, NUDE-1, sinapsina1, DARPP32, y el complejo de Munc18/Syntaxina1A. La cdk5 neuronal es convencionalmente activada por el enlace a las proteínas p35/p39. Sin embargo, se puede desregular la actividad de cdk5 mediante el enlace de p25, una versión truncada de p35. La

conversión de p35 hasta p25, y la desregulación subsecuente de la actividad de cdk5, se pueden inducir mediante isquemia, exitotoxicidad, y péptido- β -amiloide. En consecuencia, p25 se ha implicado en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas, tales como Alzheimer, y por consiguiente, es de interés como un objetivo para la terapia dirigida contra estas enfermedades.

Cdk7 es una proteína nuclear que tiene una actividad de cdc2 CAK, y se enlaza a la ciclina H. Cdk7 se ha identificado como un componente del complejo de transcripción TFIIH, que tiene una actividad de dominio terminal-c de polimerasa II de ADN (CTD). Se ha asociado con la regulación de la transcripción de HIV-1 por medio de una senda bioquímica mediada por Tat. Cdk8 se enlaza con la ciclina C, y se ha implicado en la fosforilación del CTD de la polimerasa II de ARN. De una manera similar, el complejo de cdk9/ciclina-T1 (complejo P-TEFb) se ha implicado en el control de la elongación de la polimerasa II de ARN. PTEF-b también se requiere para la activación de la transcripción del genoma de HIV-1 mediante el transactivador viral Tat a través de su interacción con la ciclina T1. Cdk7, cdk8, cdk9, y el complejo P-TEFb, por consiguiente, son los objetivos potenciales para los terapéuticos anti-virales.

A un nivel molecular, la mediación de la actividad del complejo de cinasa dependiente de ciclina/ciclina, requiere de una serie de eventos estimulantes e inhibidores de fosforilación o desfosforilación. La fosforilación de la cinasa dependiente de ciclina

es llevada a cabo por un grupo de cinasas activadoras de la cinasa dependiente de ciclina (CAKs), y/o de cinasas tales como wee1, Myt1 y Mik1. La desfosforilación es llevada a cabo por las fosfatasas, tales como cdc25(a y c), pp2a, ó KAP.

5 La actividad del complejo de cinasa dependiente de ciclina/ciclina puede ser además regulada por dos familias de inhibidores proteináceos celulares endógenos: 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 gen supresor de
10 tumor potencial que se muta o se suprime en un gran número de cánceres primarios. La familia Kip/Cip contiene proteínas, tales como p21^{Cip1, Wat1}, p27^{Kip1} y p57^{kip2}. Como se describe anteriormente, p21 es inducida por p53, y es capaz de inactivar los complejos de cdk2/ciclina(E/A) y cdk4/ciclina(D1/D2/D3). Se han observado niveles
15 atípicamente bajos de la expresión de p27 en los cánceres de mama, colon, y próstata. Inversamente, se ha demostrado que la sobre-expresión de la ciclina E en los tumores sólidos se correlaciona con un mal pronóstico del paciente. La sobre-expresión de ciclina D1 se ha asociado con carcinomas esofágicos, de mama, escamosos, y de
20 pulmón que no son de células pequeñas.

Los papeles pivotaes de las cinasas dependientes de ciclina, y sus proteínas asociadas, en la coordinación e impulso del ciclo celular en las células proliferantes, ya se han ilustrado anteriormente. También se han descrito algunas de las sendas
25 bioquímicas en las cuales las cinasas dependientes de ciclina tienen

un papel clave. Por consiguiente, es potencialmente altamente deseable el desarrollo de monoterapias para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cánceres, utilizando terapéuticos dirigidos genéricamente hacia las cinasas dependientes de ciclina, o hacia cinasas dependientes de ciclina específicas. Concebiblemente, los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina también se pueden utilizar para tratar otras condiciones, tales como infecciones virales, enfermedades autoinmunes, y enfermedades neurodegenerativas, entre otras. Los productos terapéuticos dirigidos a la cinasa dependiente de ciclina también pueden proporcionar beneficios clínicos en el tratamiento de las enfermedades previamente descritas, cuando se utilizan en una terapia de combinación con agentes terapéuticos existentes o nuevos. Las terapias contra el cáncer dirigidas a la cinasa dependiente de ciclina podrían tener potencialmente ventajas sobre muchos agentes anti-tumorales actuales, debido a que no interactuarían directamente con el ADN, y por consiguiente, deben reducir el riesgo de un desarrollo tumoral secundario.

Cinasa de Sintasa de Glicógeno

La cinasa de sintasa de glicógeno-3 (GSK3) es una cinasa de serina-treonina que se presenta como dos isoformas ubicuitamente expresadas en seres humanos (GSK3 α y GSK3 β). GSK3 se ha implicado por tener papeles en el desarrollo embrionario, en la síntesis de proteínas, en la proliferación celular, en la diferenciación celular, en la dinámica de los microtúbulos, en la movilidad celular, y

72

en la apoptosis celular. Como tal, GSK3 se ha implicado en el progreso de estados de enfermedad tales como diabetes, cáncer, enfermedad de Alzheimer, embolia, epilepsia, enfermedad de neuronas motrices, y/o trauma de la cabeza. Filogenéticamente, GSK3 está más estrechamente relacionada con las cinasas dependientes de ciclina (CDKs).

La secuencia del sustrato peptídico en consenso reconocida por GSK3 es (Ser/Thr)-X-X-X-(pSer/pThr), en 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). GSK3 fosforila la primera serina, o treonina, en la posición (n). La fosfo-serina, o fosfo-treonina, en la posición (n+4) parecen ser necesarias para cebar GSK3 con el fin de dar un máximo cambio de sustrato. La fosforilación de GSK3 α en Ser21, ó de GSK3 β en Ser9, conduce a la inhibición de GSK3. Los estudios de mutagénesis y competencia de péptidos han conducido al modelo de que el término-N fosforilado de GSK3 es capaz de competir con el sustrato del fosfo-péptido (S/TXXXpS/pT) por medio de un mecanismo auto-inhibidor. También hay datos que sugieren que GSK3 α y GSK3 β pueden ser sutilmente reguladas por la fosforilación de las tirosinas 279 y 216, respectivamente. La mutación de estos residuos hasta un Phe provocó una reducción en la actividad de la cinasa *in vivo*. La estructura cristalográfica de rayos-X de GSK3 β ha ayudado a dar luz sobre todos los aspectos de la activación y regulación de GSK3.

GSK3 forma parte de la senda de respuesta a la insulina del

81

mamífero, y es capaz de fosforilar, y de esta manera inactivar, la sintasa de glicógeno. El aumento de la actividad de la sintasa de glicógeno, y por lo mismo de la síntesis de glicógeno, a través de la inhibición de GSK3, por lo tanto, se ha considerado como un medio

5 potencial para combatir la diabetes mellitus tipo II o no dependiente de insulina (NIDDM): una condición en la cual los tejidos corporales llegan a ser resistentes al estímulo de insulina. La respuesta de insulina celular en el hígado, en el tejido adiposo, o en el tejido muscular, es desencadenada por la insulina que se enlaza a un

10 receptor de insulina extracelular. Esto provoca la fosforilación, y el reclutamiento subsecuente hacia la membrana de plasma, de las proteínas de sustrato del receptor de insulina (IRS). La fosforilación adicional de las proteínas de sustrato del receptor de insulina inicia el reclutamiento de la cinasa de fosfoinositida-3 (PI3K) hacia la

15 membrana de plasma, en donde puede liberar el segundo mensajero de 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositilo (PIP3). Esto facilita la co-localización de la cinasa-1 de proteína dependiente de fosfoinositida (PDK1) y de la cinasa B de proteína (PKB ó Akt) hacia la membrana, en donde la PDK1 activa la PKB. La cinasa B de proteína es capaz

20 de fosforilar, y de esta manera inhibir, la GSK3 α y/o GSK3 β a través de la fosforilación de Ser9 ó Ser21, respectivamente. Entonces, la inhibición de GSK3 desencadena el aumento de la actividad de la sintasa de glicógeno. Por consiguiente, los agentes terapéuticos capaces de inhibir la GSK3 pueden inducir respuestas celulares

25 ajenas a las que se ven sobre el estímulo de insulina. Un sustrato de

GSK3 *in vivo* adicional es el factor 2B de inicio de síntesis de proteína eucariótica (eIF2B). El eIF2B se inactiva mediante fosforilación, y por lo tanto, es capaz de suprimir la biosíntesis de proteína. La inhibición de GSK3, por ejemplo, mediante la inactivación de la proteína "objetiva de rapamicina de mamífero" (mTOR), por lo tanto, puede aumentar la biosíntesis de proteína. Finalmente, existe alguna evidencia para la regulación de la actividad de GSK3 por medio de la senda de cinasa de proteína activada por mitógeno (MAPK) a través de la fosforilación de GSK3 mediante las cinasas, tales como la cinasa de proteína activada por mitógeno y la cinasa 1 de proteína activada (MAPKAP-K1 ó RSK). Estos datos sugieren que se puede modular la actividad de GSK3 mediante estímulos mitogénicos con insulina y/o aminoácido.

También se ha demostrado que GSK3 β es un componente clave en la senda de señalización de Wnt en los vertebrados. Se ha demostrado que esta senda bioquímica es crítica para el desarrollo embrionario normal, y regula la proliferación celular en los tejidos normales. GSK3 llega a inhibirse en respuesta a los estímulos de Wnt. Esto puede conducir a la desfosforilación de los sustratos de GSK3, tales como Axina, el producto genético de poliposis-coli adenomatosa (APC) y β -catenina. La regulación aberrante de la senda de Wnt se ha asociado con muchos cánceres. Las mutaciones en APC, y/o β -catenina, son comunes en el cáncer colo-rectal y en otros tumores. También se ha demostrado que la β -catenina es importante en la adhesión celular. Por consiguiente, la GSK3 puede

75

modular los procesos de adhesión celular hasta algún grado. Aparte de las sendas bioquímicas ya descritas, también existen datos que implican a la GSK3 en la regulación de la división celular por medio de la fosforilación de ciclina-D1, en la fosforilación de los factores de transcripción tales como c-Jun, CCAAT/proteína de enlace α de potenciador (C/EBP α), c-Myc y/u otros sustratos tales como Factor Nuclear de Células T Activadas (NFATc), Factor de Choque por Calor-1 (HSF-1) y la proteína de enlace de elemento de respuesta a c-AMP (CREB). GSK3 también parece tener un papel, aunque específico del tejido, en la regulación de la apoptosis celular. El papel de GSK3 en la modulación de la apoptosis celular, por medio de un mecanismo pro-apoptótico, puede ser una relevancia particular para las condiciones médicas en las cuales se pueda presentar la apoptosis neuronal. Los ejemplos de éstas son trauma de la cabeza, embolia, epilepsia, Alzheimer, y enfermedades de las neuronas motrices, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, y enfermedad de Pick. *In vitro*, se ha mostrado que GSK3 es capaz de hiperfosforilar la proteína Tau asociada con microtúbulos. La hiperfosforilación de Tau altera su enlace normal a los microtúbulos, y también puede conducir a la formación de filamentos de Tau intra-celulares. Se cree que la acumulación progresiva de estos filamentos conduce a disfunción y degeneración neuronal eventual. La inhibición de la fosforilación de Tau, a través de la inhibición de GSK3, por lo tanto, puede proporcionar un medio para limitar y/o prevenir los efectos neurodegenerativos.

24

Linfomas de células-B Grandes Difusos (DLBCL)

El progreso del ciclo celular es regulado por la acción combinada de las ciclinas, las cinasas dependientes de ciclina (CDKs), y los inhibidores de CDK (CDKi), que son reguladores negativos del ciclo celular. p27KIP1 es una CDKi clave en la regulación del ciclo celular, cuya degradación se requiere para la transición de G1/S. A pesar de la ausencia de expresión de 27KIP1 en los linfocitos en proliferación, se han reportado algunos linfomas de células-B agresivos, que muestran un teñido anómalo de p27KIP1. Se encontró una expresión anormalmente alta de p27KIP1 en los linfomas de este tipo. El análisis de la relevancia clínica de estos descubrimientos mostró que un alto nivel de expresión de p27KIP1 en este tipo de tumor es un marcador de pronóstico adverso, tanto en el análisis univariado como multivariado. Estos resultados muestran que hay una expresión anormal de p27KIP1 en los linfomas de células B grandes difusos (DLBCL), con un significado clínico adverso, sugiriendo que esta proteína p27KIP1 anómala puede hacerse no funcional a través de su interacción con otras proteínas reguladoras del ciclo celular. (Br. J. Cancer. julio de 1999; 80(9):1427-34. p27KIP1 se expresa anormalmente en los linfomas de células B grandes difusos, y está asociada con un resultado clínico adverso. Saez A, Sanchez E, Sanchez-Beato M, Cruz MA, Chacon 1, Munoz E, Camacho FI, Martinez-Montero JC, Mollejo M, Garcia JF, Piris MA. Departamento de Patología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España).

Leucemia Linfocítica Crónica

La leucemia linfocítica crónica de células B (CLL) es la leucemia más común en el hemisferio occidental, diagnosticándose aproximadamente 10,000 nuevos casos cada año (Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1997. Ca. Cancer. J. Clin. 47:5, (1997)). En relación con otras formas de leucemia, el pronóstico global de la leucemia linfocítica crónica es bueno, teniendo inclusive los pacientes en la etapa más avanzada una sobrevivencia promedio de 3 años.

La adición de fludarabina como la terapia inicial para los pacientes con leucemia linfocítica crónica sintomática, ha conducido a un índice más alto de respuestas completas (27 por ciento contra 3 por ciento) y duración de sobrevivencia sin progreso (33 contra 17 meses), comparándose con las terapias basadas en alquilador previamente utilizadas. Aunque la obtención de una respuesta clínica completa después de la terapia es el paso inicial hacia la mejora la sobrevivencia en la leucemia linfocítica crónica, la mayoría de los pacientes no alcanzan una remisión completa, o no responden a la fludarabina. Adicionalmente, todos los pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con fludarabina eventualmente tienen recurrencia, haciendo que su papel como el único agente sea puramente paliativo (Rai KR, Peterson B, Elias L, Shepherd L, Hines J, Nelson D, Cheson B, Kolitz J, Schiffer CA: A randomized comparison of fludarabine and chlorambucil for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. A CALGB SWOG,

CTG/NCI-C and ECOG Inter-Group Study. Blood 88:141a, 1996 (extracto 552, suplemento 1). Por consiguiente, será necesaria la identificación de nuevos agentes con mecanismos novedosos de acción que complementen a la citotoxicidad de la fludarabina, y que
5 abroguen la resistencia inducida por los factores de resistencia a fármacos en la leucemia linfocítica crónica intrínsecos, si se quieren hacer realidad avances adicionales en la terapia de esta enfermedad.

El factor uniformemente predictivo más extensamente estudiado para la mala respuesta a la terapia y para la supervivencia
10 inferior en los pacientes con leucemia linfocítica crónica, es la función aberrante de p53, como se caracteriza por las mutaciones puntuales o las supresiones del cromosoma 17p13. En realidad, virtualmente no se han documentado respuestas ya sea a la terapia con alquilador o bien a la terapia con análogo de purina en múltiples
15 series de casos institucionales individuales para los pacientes de leucemia linfocítica crónica con una función anormal de p53. La introducción de un agente terapéutico que tenga la capacidad para superar la resistencia a fármacos asociada con la mutación de p53 en la leucemia linfocítica crónica, sería potencialmente un importante
20 avance para el tratamiento de la enfermedad.

El flavopiridol y CYC 202, los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina, inducen la apoptosis *in vitro* de las células malignas a partir de la leucemia linfocítica crónica de células-B (B-CLL).

25 La exposición al flavopiridol da como resultado el estímulo de

la actividad de caspasa 3, y la disociación dependiente de caspasa de p27(kip1), un regulador negativo del ciclo celular, que se sobreexpresa en la leucemia linfocítica crónica de células-B (Blood. 15 de noviembre de 1998; 92(10):3804-16 Flavopiridol induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells via activation of caspase-3 without evidence of bcl-2 modulation or dependence on functional p53. Byrd JC, Shinn C, Waselenko JK, Fuchs EJ, Lehman TA, Nguyen PL, Flinn IW, Diehl LF, Sausville E, Grever MR).

Técnica Anterior

La Publicación Internacional Número WO 02/34721 de Du Pont, da a conocer una clase de indeno[1,2-c]pirazol-4-onas como inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina.

Publicación Internacional Número WO 01/81348 de Bristol Myers Squibb describe el uso de 5-tio-, sulfinil- y sulfonil-pirazolo[3,4-b]-piridinas, como inhibidores de cinasa dependiente de ciclina.

La Publicación Internacional Número WO 00/62778 también de Bristol Myers Squibb, da a conocer una clase de inhibidores de cinasa de proteína tirosina.

La Publicación Internacional Número WO 01/72745A1 de Cyclacel, describe 4-heteroaril-pirimidinas 2-sustituidas y su preparación, composiciones farmacéuticas que las contienen, y su uso como inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina (CDKs), y por consiguiente, su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cáncer, leucemia, psoriasis, y similares.

La Publicación Internacional Número WO 99/21845 de Agouron, describe derivados de 4-aminotiazol para inhibir las cinasas dependientes de ciclina (CDKs), tales como CDK1, CDK2, CDK4, y CDK6. La invención también se refiere al uso terapéutico o profiláctico de composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y a métodos para el tratamiento de malignidades y otros trastornos mediante la administración de cantidades efectivas de estos compuestos.

La Publicación Internacional Número WO 01/53274 de Agouron da a conocer inhibidores de cinasa dependiente de ciclina, una clase de compuestos que pueden comprender un anillo de benceno sustituido por amida enlazado a un grupo heterocíclico que contiene N.

La Publicación Internacional Número WO 01/98290 (Pharmacia & Upjohn) da a conocer una clase de derivados de 3-amino-carbonil-2-carboxamido-tiofeno como inhibidores de la cinasa de proteína.

Las Publicaciones Internacionales Números WO 01/53268 y WO 01/02369 de Agouron, dan a conocer compuestos que median o inhiben la proliferación celular a través de la inhibición de las cinasas de proteína, tales como la cinasa dependiente de ciclina o la cinasa de tirosina. Los compuestos de Agouron tienen un anillo de arilo o heteroarilo unido directamente o a través de un grupo $\text{CH}=\text{CH}$ ó $\text{CH}=\text{N}$ a la posición 3 de un anillo de indazol.

Las Publicaciones Internacionales Números WO 00/39108 y WO 02/00651 (ambas de Du Pont Pharmaceuticals) describen

compuestos heterocíclicos que son inhibidores de las enzimas de proteasa de serina tipo tripsina, en especial el factor Xa y la trombina. Se menciona que los compuestos son útiles como anti-coagulantes, o para la prevención de trastornos tromboembólicos.

5 Las Patentes Números US 2002/0091116 (Zhu y colaboradores), WO 01/19798 y WO 01/64642, dan a conocer cada una diversos grupos de compuestos heterocíclicos como inhibidores del factor Xa. Se dan a conocer y se ejemplifican algunas pirazol-carboxamidas 1-sustituidas.

10 Las Patentes Números US 6,127,382, WO 01/70668, WO 00/68191, WO 97/48672, WO 97/19052 y WO 97/19062 (todas a Allergan), describen cada una compuestos que tienen actividad de tipo retinoide para utilizarse en el tratamiento de diferentes enfermedades hiperproliferativas, incluyendo cánceres.

15 La Publicación Internacional Número WO 02/070510 (Bayer) describe una clase de compuestos de amino-ácido dicarboxílico para utilizarse en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Aunque se mencionan los pirazoles genéricamente, no hay ejemplos específicos de pirazoles en este documento.

20 La Publicación Internacional Número WO 97/03071 (Knoll AG) da a conocer una clase de derivados de heterocicli-carboxamida. para utilizarse en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. Se mencionan los pirazoles en general como ejemplos de grupos heterocíclicos, pero no se dan a conocer ni se ejemplifican compuestos de pirazol específicos.

25

La Publicación Internacional Número WO 97/40017 (Novo Nordisk) describe compuestos que son moduladores de fosfatasa de la proteína tirosina.

5 La Publicación Internacional Número WO 03/020217 (Univ. Connecticut) da a conocer una clase de pirazol-3-carboxamidas como moduladores del receptor canabinoide para el tratamiento de condiciones neurológicas. Se menciona (página 15) que los compuestos se pueden utilizar en la quimioterapia de cáncer, pero no queda claro si los compuestos son activos como agentes contra el
10 cáncer, o si se administran para otros propósitos.

La Publicación Internacional Número WO 01/58869 (Bristol Myers Squibb) da a conocer moduladores del receptor canabinoide que se pueden utilizar, entre otras cosas, para tratar una variedad de enfermedades. El uso principal previsto es el tratamiento de
15 enfermedades respiratorias, aunque se hace referencia al tratamiento de cáncer.

La Publicación Internacional Número WO 01/02385 (Aventis Crop Science) da a conocer derivados de 1-(quinolin-4-il)-1H-pirazol como fungicidas. Se dan a conocer pirazoles 1-insustituídos como
20 intermediarios sintéticos.

La Publicación Internacional Número WO 2004/039795 (Fujisawa) da a conocer amidas que contienen un grupo pirazol 1-sustituído, como inhibidores de la secreción de apolipoproteína B. Se menciona que los compuestos son útiles en el tratamiento de
25 condiciones tales como hiperlipidemia.

La Publicación Internacional Número WO 2004/000318 (Cellular Genomics) da a conocer diferentes monociclos amino-sustituídos como moduladores de cinasa. Ninguno de los compuestos ejemplificados son pirazoles.

5 Nuestra solicitud pendiente anterior Número WO 2005/012256, la cual se publicó después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, da a conocer compuestos de pirazol 3,4-di-sustituídos como inhibidores de las cinasas CDK y GSK-3.

Breve Descripción de la Invención

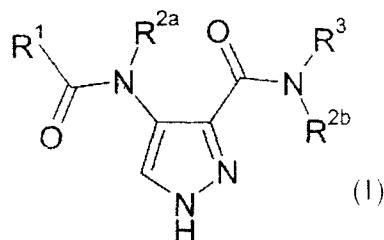
10 La invención proporciona compuestos que tienen una actividad inhibidora o moduladora de la cinasa dependiente de ciclina, y una actividad inhibidora o moduladora de la cinasa-3 de sintasa de glicógeno (GSK3), y que se prevé que son útiles para prevenir o tratar estados de enfermedad o condiciones mediadas por las

15 cinasas.

Por consiguiente, por ejemplo se prevé que los compuestos de la invención serán útiles para aliviar o reducir la incidencia de cáncer.

En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto

20 de la Fórmula (I):



o una sal, tautómero, solvato, o N-óxidos de la misma:

en donde:

R^1 se selecciona a partir de:

(a) 2,6-diclorofenilo;

5 (b) 2,6-difluorofenilo;

(c) un grupo fenilo 2,3,6-trisustituido, en donde los sustituyentes para el grupo fenilo se seleccionan a partir de flúor, cloro, metilo, y metoxilo; y

10 (d) un grupo R^0 , en donde R^0 es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros del anillo; o un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de flúor, hidroxilo, ciano; hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- ó di-hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, y grupos
15 carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, y en donde uno o dos de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser opcionalmente reemplazados por un átomo o grupo seleccionado a partir de O, S, NH, SO, SO₂;

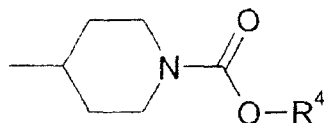
R^{2a} y R^{2b} son cada uno hidrógeno o metilo;

20 y en donde:

A. Cuando R^1 es (2,6-dicloro-fenilo y R^{2a} y R^b son ambos hidrógeno; entonces R^3 puede ser:

(i) un grupo:

25



en donde R^4 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

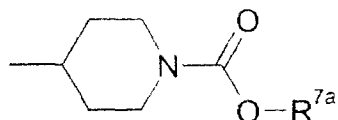
5 B. en donde R^1 es (b) 2,6-difluoro-fenilo y R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno; entonces R^3 puede ser:

(ii) un grupo 4-piperidinilo N-sustituido, en donde el sustituyente N es alcoxi-carbonilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

10 C. en donde R^1 es (c) un grupo fenilo 2,3,6-trisustituido, en donde los sustituyentes para el grupo fenilo se seleccionan a partir de flúor, cloro, metilo, y metoxilo; y R^{2a} , y R^{2b} son ambos hidrógeno; entonces R^3 se puede seleccionar a partir de los grupos (i) y (iii), como se define en la presente.

15 D. en donde R^1 es (d) un grupo R^0 , en donde R^0 es un grupo carbocíclico o heterocíclico, que tiene de 3 a 12 miembros de anillo; o un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de flúor, hidroxilo, ciano; hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- o di-hidrocarbilo-amino de 1 a 4 átomos de carbono, y
20 grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, y en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser remplazados opcionalmente por un átomo o grupo seleccionado a partir de O, S, NH, SO, SO_2 ; entonces R^3 puede ser:

25 (iii) un grupo



en donde R^{7a} se selecciona a partir de:

- 5 • hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido diferente de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, flúor, cloro, metil-sulfonilo, acetoxilo, ciano, metoxilo; y un grupo NR^5R^6 ; y
- 10 • un grupo $-(CH_2)_n-R^8$ en donde n es 0 ó 1, y R^8 se selecciona partir de cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; oxacicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono; fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de flúor, cloro, metoxilo, ciano, metilo, y trifluorometilo; un grupo aza-
- 15 bicicloalquilo; y un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o dos miembros de heteroátomos del anillo seleccionados a partir de O, N, y S, y siendo opcionalmente sustituido por metilo, metoxilo, flúor, cloro, o un grupo NR^5R^6
- 20 pero excluyendo los compuestos de ter-butil-éster del ácido 4-
 {[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-
 piperidin-1-carboxílico.

La invención también proporciona, entre otras cosas:

- 25 • un compuesto de la Fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente,

para utilizarse en la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por una cinasa dependiente de ciclina o por una cinasa-3 de sintasa de glicógeno.

• Un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por una cinasa dependiente de ciclina o cinasa-3 de sintasa de glicógeno, cuyo método comprende administrar a un sujeto que lo necesite, un compuesto de la Fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente.

• Un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o condición mediada por una cinasa dependiente de ciclina o cinasa-3 de sintasa de glicógeno, cuyo método comprende administrar a un sujeto que lo necesite, un compuesto de la Fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente.

• Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición que comprende o se presenta a partir de un crecimiento celular anormal en un mamífero, cuyo método comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente, en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal.

• Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o condición que comprende o se presenta a partir del crecimiento celular anormal en un mamífero, cuyo método comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), o

28

cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente, en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal.

• Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición que comprende o se presenta a partir del crecimiento celular anormal en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente, en una cantidad efectiva para inhibir la actividad de una cinasa cdk (tal como cdk1 ó cdk2) o de cinasa-3 de sintasa de glicógeno.

• Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o condición que comprende o se presenta a partir del crecimiento celular anormal en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente, en una cantidad efectiva para inhibir la actividad de una cinasa cdk (tal como cdk1 ó cdk2) o de cinasa-3 de sintasa de glicógeno.

• Un método para inhibir una cinasa dependiente de ciclina o una cinasa-3 de sintasa de glicógeno, cuyo método comprende poner en contacto la cinasa con un compuesto inhibidor de cinasa de la Fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente.

• Un método para modular un proceso celular (por ejemplo,

31

la división celular), mediante la inhibición de la actividad de una cinasa dependiente de ciclina o de una cinasa-3 de sintasa de glicógeno, utilizando un compuesto de la Fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente.

- 5 • Un compuesto de la Fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente, para utilizarse en la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad, como se describe en la presente.

- 10 • El uso de un compuesto de la Fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente, para la fabricación de un medicamento, en donde el medicamento es para cualquiera o más de los usos definidos en la presente.

- 15 • Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la Fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 • Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la Fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para administración oral.

- 25 • Una composición farmacéutica para administrarse en una forma de solución acuosa, comprendiendo la composición farmacéutica un compuesto de la Fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente,

en la forma de una sal que tiene una solubilidad en agua mayor a 25 miligramos/mililitro, típicamente mayor a 50 miligramos/mililitro, y de preferencia mayor a 100 miligramos/mililitro.

• Un compuesto de la Fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente, para utilizarse en medicina.

• Un método para el diagnóstico y el tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediada por una cinasa dependiente de ciclina, cuyo método comprende: (i) rastrear a un paciente para determinar si una enfermedad o condición de la que esté o pueda estar sufriendo el paciente, es una que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra las cinasas dependientes de ciclina; y (ii) en donde se indique que la enfermedad o condición de la que está sufriendo el paciente es así susceptible, administrar posteriormente al paciente un compuesto de la fórmula (I) o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente.

• El uso de un compuesto de la fórmula (I) o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado o condición de enfermedad en un paciente que se haya rastreado y se haya determinado por sufrir de, o por estar en riesgo de sufrir de, una enfermedad o condición que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra la cinasa dependiente de ciclina.

- Un compuesto de la fórmula (I) o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente, para utilizarse en la inhibición de un crecimiento tumoral en un mamífero.

- Un compuesto de la fórmula (I) o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se definen en la presente, para utilizarse en la inhibición del crecimiento de células tumorales (por ejemplo, en un mamífero).

- Un método para inhibir el crecimiento tumoral en un mamífero (por ejemplo, un ser humano), cuyo método comprende administrar al mamífero (por ejemplo, un ser humano) una cantidad inhibidora del crecimiento tumoral efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se define en la presente.

- Un método para inhibir el crecimiento de células tumorales (por ejemplo, las células tumorales presentes en un mamífero, tal como un ser humano), cuyo método comprende poner en contacto las células tumorales con una cantidad inhibidora del crecimiento de células tumorales efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o cualesquiera subgrupos o ejemplos de la misma, como se define en la presente.

- Un compuesto como se define en la presente, para cualesquiera de los usos y métodos estipulados anteriormente, y como se describen en cualquier otra parte de la presente.

Preferencias Generales y Definiciones

En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto lo indique de otra manera, las referencias a un compuesto de la Fórmula (I) incluyen a todos los subgrupos de la Fórmula (I), como se definen en la presente, y el término "subgrupos" incluye todas las preferencias, modalidades, ejemplos, y compuestos particulares definidos en la presente.

Más aún, una referencia a un compuesto de la Fórmula (I), y subgrupos de la misma, incluye las formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos, y formas protegidas de los mismos, como se describen más adelante: de preferencia, las sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos del mismo: y más preferiblemente las sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo.

Las siguientes preferencias generales y definiciones se aplicarán a cada uno de R^1 a R^8 y sus diferentes subgrupos, subdefiniciones, ejemplos, y modalidades, a menos que el contexto lo indique de otra manera.

Cualesquiera referencias a la Fórmula (I) en la presente, también se tomarán para referirse a cualquier subgrupo de compuestos dentro de la Fórmula (I), y a cualesquiera preferencias y ejemplos de la misma, a menos que el contexto lo requiera de otra manera.

Las referencias a los grupos "carbocíclicos" y "heterocíclicos", como se utilizan en la presente, a menos que el contexto lo indique

de otra manera, incluyen los sistemas de anillo tanto aromático como no aromático. Por consiguiente, por ejemplo, el término "grupos carbocíclicos y heterocíclicos" incluye, dentro de su alcance, los sistemas de anillo carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados, y completamente saturados. En general, estos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros del anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros del anillo. Los ejemplos de los grupos monocíclicos son los grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7, u 8 miembros del anillo, más usualmente de 3 a 7, y de preferencia 5 ó 6 miembros del anillo. Los ejemplos de los grupos bicíclicos son aquéllos que contienen 8, 9, 10, 11, y 12 miembros del anillo, y más usualmente 9 ó 10 miembros del anillo.

Los grupos carbocíclicos o heterocíclicos pueden ser grupos arilo ó heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros del anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros del anillo. El término "arilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo carbocíclico que tiene un carácter aromático, y el término "heteroarilo" se utiliza en la presente para denotar un grupo heterocíclico que tiene un carácter aromático. Los términos "arilo" y "heteroarilo" abarcan a los sistemas de anillo policíclicos (por ejemplo, bicíclicos), en donde uno o más anillos son no aromáticos, en el entendido de que cuando menos un anillo sea aromático. En estos sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido por el anillo aromático, o por un anillo no aromático. Los grupos arilo o heteroarilo pueden ser grupos monocíclicos o bicíclicos, y pueden

estar insustituídos o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo uno o más grupos R^{15} , como se definen en la presente.

El término "grupo no aromático" abarca los sistemas de anillo insaturados sin carácter aromático, y los sistemas de anillo carbocíclicos y heterocíclicos parcialmente saturados y completamente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refieren a los anillos en donde la estructura del anillo contiene átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene cuando menos un enlace múltiple, por ejemplo un enlace $C=C$, $C\equiv C$, ó $N=C$. Los términos "completamente saturado" y "saturado", se refieren a los anillos en donde no hay múltiples enlaces entre los átomos del anillo. Los grupos carbocíclicos saturados incluyen los grupos cicloalquilo como se definen más adelante. Los grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluyen los grupos cicloalquenilo como se definen más adelante, por ejemplo ciclopentenilo, cicloheptenilo, y ciclo-octenilo. Un ejemplo adicional de un grupo cicloalquenilo es el ciclohexenilo.

Los ejemplos de los grupos heteroarilo son los grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 5 a 12 miembros del anillo, y más usualmente de 5 a 10 miembros del anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, o una estructura bicíclica formada a partir de anillos de 5 y 6 miembros fusionados, o dos anillos de 6 miembros fusionados, o, a manera de un ejemplo adicional, dos anillos de 5 miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta

aproximadamente 4 heteroátomos típicamente seleccionados a partir de nitrógeno, azufre, y oxígeno. Normalmente, el anillo de heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo un solo heteroátomo. En una modalidad, el anillo de heteroarilo contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos de heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos, como en el caso de un indol o un nitrógeno de pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo a cualesquiera sustituyentes de grupo amino del anillo, será menor que cinco.

Los ejemplos de los grupos heteroarilo de 5 miembros incluyen, pero no se limitan a, los grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol, y tetrazol.

Los ejemplos de los grupos heteroarilo de 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, y triazina.

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

- a) un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, ó 3 heteroátomos del anillo;
- b) un anillo de piridina fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, ó 3 heteroátomos del anillo;

c) un anillo de pirimidina fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

d) un anillo de pirrol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, ó 3 heteroátomos del anillo;

5 e) un anillo de pirazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

f) un anillo de pirazina fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

10 g) un anillo de imidazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

h) un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

i) un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

15 j) un anillo de tiazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

k) un anillo de isotiazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

20 l) un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, ó 3 heteroátomos del anillo;

m) un anillo de furano fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, ó 3 heteroátomos del anillo;

n) un anillo de ciclohexilo fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, ó 3 heteroátomos del anillo; y

25 o) un anillo de ciclopentilo fusionado a un anillo de 5 ó 6

47

miembros que contiene 1, 2, ó 3 heteroátomos del anillo.

Un subgrupo de los grupos heteroarilo bicíclico consiste en los grupos (a) a (e) y (g) a (o) anteriores.

Los ejemplos particulares de los grupos heteroarilo bicíclico que contienen un anillo de 5 miembros fusionado a otro anillo de 5 miembros incluyen, pero no se limitan a, imidazotiazol (por ejemplo, imidazo[2,1-b]-tiazol), e imidazo-imidazol (por ejemplo, imidazo[1,2-a]imidazol).

Los ejemplos particulares de los grupos heteroarilo bicíclico que contienen un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 5 miembros incluyen, pero no se limitan a, los grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolicina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolo-pirimidina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]-pirimidina), triazolo-pirimidina (por ejemplo, [1,2,4]-triazolo[1,5-a]-pirimidina), benzodioxol, y pirazolo-piridina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]-piridina).

Los ejemplos particulares de los grupos heteroarilo bicíclico que contienen dos anillos de 6 miembros fusionados incluyen, pero no se limitan a, los grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, falazina, naftiridina, y pteridina.

Un subgrupo de grupos heteroarilo comprende a los grupos

46

piridilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, cromanilo, tiocromanilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazol, benzotiazolilo, y bencisotiazol, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adenina, guanina), indazolilo, benzodioxolilo, cromenilo, isocromenilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, y pteridinilo.

Los ejemplos de los grupos arilo y heteroarilo cíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen a los grupos tetrahidro-naftaleno, tetrahidro-isoquinolina, tetrahidro-quinolina, dihidro-benzotieno, dihidro-benzofurano, 2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxina, benzo[1,3]-dioxol, 4,5,6,7-tetrahidro-benzofurano, indolina, e indano.

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

Los ejemplos de los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen a los grupos heterocíclicos insustituídos o sustituidos (por uno o más grupos R^{15}) que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, típicamente de 4 a 12 miembros del anillo, y más usualmente de 5 a 10 miembros del anillo. Estos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 miembros de

heteroátomos del anillo (más usualmente 1, 2, 3, ó 4 miembros de heteroátomos del anillo), normalmente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

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

10 Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, fracciones de éter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahidrofurano y dioxano), fracciones de tioéter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahidro-tiofeno y ditiano), fracciones de amina cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidina), fracciones de amida cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, fracciones de éster cíclicas (por ejemplo, como en butirolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno),
15 sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas, y combinaciones de los mismos (por ejemplo, morfolina y tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido). Los ejemplos adicionales de los grupos heterocíclicos son aquéllos que contienen una fracción de urea cíclica (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona).

20 En un subconjunto de grupos heterocíclicos, los grupos heterocíclicos contienen fracciones de éter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahidrofurano y dioxano), fracciones de tioéter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahidrotiofeno y ditiano), fracciones de aminas cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidina), sulfonas cíclicas
25 (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos,

sulfonamidas cíclicas, y combinaciones de los mismos (por ejemplo, tiomorfolina).

Los ejemplos de los grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos incluyen los grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6, y 7 miembros. Los ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H-pirano ó 4H-pirano), dihidro-tiofeno, dihidro-pirano, dihidro-furano, dihidro-tiazol, tetrahydro-furano, tetrahydro-tiofeno, dioxano, tetrahydro-pirano (por ejemplo, 4-tetrahydro-piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina, y N-alquil-piperazinas, tales como N-metil-piperazina. Los ejemplos adicionales incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (en particular, tiomorfolina). Todavía otros ejemplos incluyen azetidina, piperidona, piperazona, y N-alquil-piperidinas, tales como N-metil-piperidina.

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

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

Un subconjunto particular de grupos heterocíclicos consiste en

pirrolidina, piperidina, morfolina, y N-alquil-piperazinas (por ejemplo, N-metil-piperazina), y opcionalmente tiomorfolina.

Los ejemplos de los grupos carbocíclicos no aromáticos incluyen a los grupos cicloalcano, tales como ciclohexilo y
5 ciclopentilo; grupos cicloalquenilo, tales como ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclo-octenilo, así como ciclohexadienilo, ciclo-octatetraeno, tetrahidro-naftenilo, y decalinilo.

Los grupos carbocíclicos no aromáticos preferidos son los anillos monocíclicos, y más preferiblemente los anillos monocíclicos
10 saturados.

Los ejemplos típicos son los anillos carbocíclicos saturados de 3, 4, 5, y 6 miembros, por ejemplo los anillos de ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos.

Un subconjunto de grupos carbocíclicos no aromáticos incluye
15 a los grupos monocíclicos insustituidos o sustituidos (por uno más grupos R^{15}), y en particular grupos monocíclicos saturados, por ejemplo grupos cicloalquilo. Los ejemplos de estos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y ciclo-heptilo; más típicamente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
20 y ciclohexilo, en particular ciclohexilo.

Los ejemplos adicionales de los grupos cíclicos no aromáticos incluyen los sistemas de anillo puenteados, tales como
bicicloalcanos y azabibicicloalcanos, aunque en general se prefieren
menos estos sistemas de anillo puenteados. "Sistemas de anillo
25 puenteados" significa los sistemas de anillo en donde dos anillos

52

comparten más de dos átomos, ver, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Los ejemplos de los sistemas de anillo puenteados incluyen biciclo[2.2.1]-heptano, azabicyclo[2.2.1]-heptano, biciclo[2.2.2]-octano, azabicyclo[2.2.2]-octano, biciclo[3.2.1]-octano, y azabicyclo[3.2.1]-octano. Un ejemplo particular de un sistema de anillo puenteado es el grupo 1-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-ilo.

Cuando se hace referencia en la presente a los grupos carbocíclicos y heterocíclicos, el anillo carbocíclico o heterocíclico, a menos que el contexto lo indique de otra manera, puede estar insustituido o sustituido por uno o más grupos sustituyentes R^{15} seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, trifluoro-metilo, ciano, nitro, carboxilo, amino, mono- ó di-hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del 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 , ó NR^cSO_2 ; y R^b se selecciona a partir de hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, y un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxilo, amino, mono- ó di-hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, y en donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono pueden ser opcionalmente

31

reemplazados por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹, ó X¹C(X²)X¹;

R^c se selecciona a partir de hidrógeno e hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

5 X¹ es O, S, ó NR^c, y X² es =O, =S, ó =NR^c.

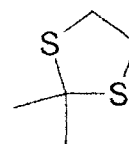
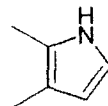
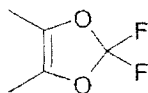
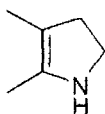
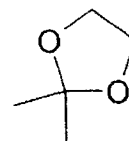
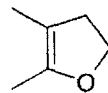
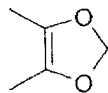
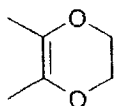
Cuando el grupo sustituyente R¹⁵ comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, este grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar insustituido, o él mismo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes R¹⁵ adicionales. En un subgrupo de compuestos de la Fórmula (I), estos grupos sustituyentes R¹⁵ adicionales pueden incluir grupos carbocíclicos o heterocíclicos, los cuales típicamente no están ellos mismos adicionalmente sustituidos. En otro subgrupo de compuestos de la Fórmula (I), los sustituyentes adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, pero de otra manera se seleccionan a partir de los grupos enlistados anteriormente en la definición de R¹⁵.

Los sustituyentes R¹⁵ se pueden seleccionar de tal manera que contengan no más de 20 átomos que no sean de hidrógeno, por ejemplo, no más de 15 átomos que no sean de hidrógeno, por ejemplo no más de 12, u 11, ó 10, ó 9, u 8, ó 7, ó 6, ó 5 átomos que no sean de hidrógeno.

Cuando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos tienen un par de sustituyentes sobre los mismos átomos del anillo o sobre los átomos adyacentes del anillo, los dos sustituyentes pueden estar enlazados como para formar un grupo cíclico. Por consiguiente, dos

grupos R^{15} adyacentes, junto con los átomos de carbono o heteroátomos con los que están unidos, pueden formar un anillo de heteroarilo de 5 miembros, o un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros, en donde estos grupos heteroarilo y heterocíclicos contienen hasta 3 miembros de heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N, O, y S. Por ejemplo, un par de sustituyentes adyacentes sobre los átomos de carbono adyacentes de un anillo, puede estar enlazado por medio de uno o más heteroátomos, y opcionalmente grupos alquileo sustituidos, para formar un grupo oxa-, dioxo-, aza-, diaza-, u oxa-aza-cicloalquilo fusionado.

Los ejemplos de estos grupos sustituyentes enlazados incluyen:



Los ejemplos de los sustituyentes de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo, y yodo. Se prefieren en particular flúor y cloro.

En la definición de los compuestos de la Fórmula (I) anterior, y como se utiliza posteriormente en la presente, el término "hidrocarbilo" es un término genérico que abarca a los grupos

alifáticos, alicíclicos, y aromáticos, que tienen una estructura base toda de carbono, y que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, excepto donde se informe de otra manera.

En ciertos casos, como se define en la presente, uno o más de los átomos de carbono que formen la estructura base de carbono, pueden ser reemplazados por un átomo o grupo de átomos especificado.

Los ejemplos de los grupos hidrocarbilo incluyen a los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo carbocíclico, alquenilo, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenil-alquilo, y aralquilo carbocíclico, aralquenilo, y aralquinilo. Estos grupos pueden estar insustituídos, o, donde se mencione, sustituidos por uno o más sustituyentes, como se definen en la presente. Los ejemplos y las preferencias expresadas más adelante se aplican a cada uno de los grupos sustituyentes de hidrocarbilo o de los grupos sustituyentes que contienen hidrocarbilo referidos en las distintas definiciones de sustituyentes para los compuestos de la Fórmula (I), a menos que el contexto lo indique de otra manera.

El prefijo " C_{x-y} " (en donde x e y son enteros), como se utiliza en la presente, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por consiguiente, un grupo hidrocarbilo de C_{1-4} contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y un grupo cicloalquilo C_{3-6} contiene de 3 a 6 átomos de carbono, etcétera.

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

En general, a manera de ejemplo, los grupos hidrocarbilo pueden tener hasta 8 átomos de carbono, a menos que el contexto lo requiera de otra manera. Dentro del subconjunto de grupos hidrocarbilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, los ejemplos particulares son los grupos hidrocarbilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, los grupos hidrocarbilo de 1 a 3 átomos de carbono o los grupos hidrocarbilo de 1 a 2 átomos de carbono o los grupos hidrocarbilo de 2 a 3 átomos de carbono o los grupos hidrocarbilo de 2 a 4 átomos de carbono), siendo los ejemplos específicos cualquier valor o combinación de valores individual seleccionado a partir de los grupos hidrocarbilo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8 átomos de carbono.

El término "alquilo" cubre a los grupos alquilo tanto de cadena recta como de cadena ramificada. Los ejemplos de los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, 2-pentilo, 3-pentilo, 3-metil-butilo, 3-metil-butilo, y hexilo normal, y sus isómeros. Dentro del subconjunto de grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, los ejemplos particulares son los grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, los grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o los grupos alquilo de 1 a 2 átomos de carbono o los grupos alquilo de 2 a 3 átomos de carbono o los grupos alquilo de 2 a 4 átomos de carbono).

Los ejemplos de los grupos cicloalquilo son los derivados a

57

partir de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y cicloheptano. Dentro del subconjunto de grupos cicloalquilo, el grupo cicloalquilo tendrá de 3 a 8 átomos de carbono, siendo los ejemplos particulares los grupos cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

5 Los ejemplos de los grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, butenilo, buta-1,4-dienilo, pentenilo, y hexenilo. Dentro del subconjunto de grupos alquenilo, el grupo alquenilo tendrá de 2 a 8 átomos de carbono, siendo los ejemplos particulares los grupos alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono.

10 Los ejemplos de los grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, y ciclohexenilo. Dentro del subconjunto de grupos cicloalquenilo, los grupos cicloalquenilo tienen de 3 a 8 átomos de carbono, y los ejemplos particulares son los grupos cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono.

15 Los ejemplos de los grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, los grupos etinilo y 2-propinilo (propargilo). Dentro del subconjunto de grupos alquinilo que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, los ejemplos particulares son los grupos alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono.

20 Los ejemplos de los grupos arilo carbocíclicos incluyen a los grupos fenilo sustituidos e insustituidos.

25

108

Los ejemplos de los grupos cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo carbocíclico, aralquenilo, y aralquinilo, incluyen a los grupos fenetilo, bencilo, estirilo, feniletinilo, ciclohexil-metilo, ciclopentil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopropil-metilo, y ciclopentenil-metilo.

Cuando esté presente, y donde se mencione, un grupo hidrocarbilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de hidroxilo, oxo, alcóxilo, carboxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- ó di-hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, y los grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 3 a 12 (típicamente de 3 a 10, y más usualmente de 5 a 10) miembros del anillo. Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno, tal como flúor. Por consiguiente, por ejemplo, el grupo hidrocarbilo sustituido puede ser un grupo parcialmente fluorado o perfluorado, tal como difluorometilo ó trifluorometilo. En una modalidad, los sustituyentes preferidos incluyen a los grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros del anillo, más usualmente 3, 4, 5, ó 6 miembros del anillo.

Cuando se menciona, uno o más átomos de carbono de un grupo hidrocarbilo pueden estar opcionalmente reemplazados por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹, ó X¹C(X²)X¹ (o un subgrupo de los mismos), en donde X¹ y X² son como se definen anteriormente en la presente, en el entendido de que quede cuando menos un átomo de carbono del grupo hidrocarbilo. Por ejemplo, 1, 2, 3, ó 4 átomos

de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser reemplazados por uno de los átomos o grupos enlistados, y los átomos o grupos de reemplazo pueden ser iguales o diferentes. En general, el número de átomos de carbono lineales o de la estructura base reemplazados
5 corresponderá al número de átomos lineales o de estructura base en el grupo que los reemplace. Los ejemplos de los grupos en donde se han reemplazado uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo mediante un átomo o grupo de reemplazo como se define anteriormente, incluyen éteres y tioéteres (C reemplazado por
10 O ó S), amidas, ésteres, tioamidas, y tioésteres (C-C reemplazado por $X^1C(X^2)$ ó $C(X^2)X^1$), sulfonas y sulfóxidos (C reemplazado por SO ó SO_2), aminas (C reemplazado por NR^c). Los ejemplos adicionales incluyen ureas, carbonatos, y carbamatos (C-C-C reemplazado por $X^1C(X^2)X^2$).

15 Cuando un grupo amino tiene dos sustituyentes de hidrocarbilo, éstos pueden, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, y opcionalmente con otro heteroátomo, tal como nitrógeno, azufre, u oxígeno, enlazarse para formar una estructura de anillo de 4 a 7 miembros del anillo, más usualmente de 5 a 6 miembros del
20 anillo.

El término "aza-cicloalquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo en donde uno de los miembros de carbono del anillo ha sido reemplazado por un átomo de nitrógeno. Por consiguiente, los ejemplos de los grupos aza-cicloalquilo
25 incluyen piperidina y pirrolidina. El término "oxa-cicloalquilo", como

se utiliza en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo en donde uno de los miembros de carbono del anillo ha sido reemplazado por un átomo de oxígeno. Por consiguiente, los ejemplos de los grupos oxa-cicloalquilo incluyen tetrahidrofurano y tetrahidropirano. De una manera análoga, los términos "diaza-cicloalquilo", "dioxacicloalquilo", y "aza-oxa-cicloalquilo", se refieren respectivamente a los grupos cicloalquilo en donde dos miembros de carbono del anillo han sido reemplazados por dos átomos de nitrógeno, o por dos átomos de oxígeno, o por un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. Por consiguiente, en un grupo oxa-cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, habrá de 3 a 5 miembros de carbono del anillo y un miembro de oxígeno del anillo. Por ejemplo, un grupo oxa-ciclohexilo es un grupo tetrahidro-piranilo.

La definición " R^a - R^b ", como se utiliza en la presente, ya sea con respecto a los sustituyentes presentes sobre una fracción carbocíclica o heterocíclica, o con respecto a otros sustituyentes presentes en otras localizaciones sobre los compuestos de la Fórmula (I), incluye, entre otras cosas, los compuestos en donde R^a se selecciona a partir de un enlace, O, CO, OC(O), SC(O), $NR^cC(O)$, OC(S), SC(S), $NR^cC(S)$, OC(NR^c), SC(NR^c), $NR^cC(NR^c)$, C(O)O, C(O)S, C(O) NR^c , C(S)O, C(S)S, C(S) NR^c , C(NR^c)O, C(NR^c)S, C(NR^c) NR^c , OC(O)O, SC(O)O, $NR^cC(O)O$, OC(S)O, SC(S)O, $NR^cC(S)O$, OC(NR^c)O, SC(NR^c)O, $NR^cC(NR^c)O$, OC(O)S, SC(O)S, $NR^cC(O)S$, OC(S)S, SC(S)S, $NR^cC(S)S$, OC(NR^c)S, SC(NR^c)S, $NR^cC(NR^c)S$, OC(O) NR^c , SC(O) NR^c , $NR^cC(O)NR^c$, OC(S) NR^c ,

$SC(S)NR^c$, $NR^cC(S)NR^c$, $OC(NR^c)NR^c$, $SC(NR^c)NR^c$, $NR^cC(NR^c)NR^c$,
S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c , y NR^cSO_2 , en donde R^c es como se define
anteriormente en la presente.

La fracción R^b puede ser hidrógeno, o puede ser un grupo
seleccionado a partir de grupos carbocíclicos y heterocíclicos que
tienen de 3 a 12 miembros del anillo (típicamente de 3 a 10, y más
usualmente de 5 a 10), y un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de
carbono opcionalmente sustituido como se define anteriormente en la
presente. Los ejemplos de los grupos hidrocarbilo, carbocíclicos, y
heterocíclicos son como se estipulan anteriormente.

Cuando R^a es O, y R^b es un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos
de carbono, R^a y R^b forman juntos un grupo hidrocarbilo oxilo. Los
grupos hidrocarbilo oxilo preferidos incluyen hidrocarbilo oxilo saturado,
tal como alcóxilo (por ejemplo, alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono,
más usualmente alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como
etóxilo y metóxilo, en particular metóxilo), cicloalcóxilo (por ejemplo,
cicloalcóxilo de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropiloxilo,
ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, y ciclohexiloxilo), y cicloalquil-alcóxilo
(por ejemplo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alcóxilo de 1 a
2 átomos de carbono, tal como ciclopropil-metóxilo).

Los grupos hidrocarbilo oxilo pueden estar sustituidos por
diferentes sustituyentes, como se definen en la presente. Por
ejemplo, los grupos alcóxilo pueden estar sustituidos por halógeno
(por ejemplo, como en difluoro-metóxilo y trifluoro-metóxilo),
hidroxilo (por ejemplo, como en hidroxietóxilo), alcóxilo de 1 a 2

átomos de carbono (por ejemplo, como en metoxi-etoxi-etoxilo),
hidroxi-alquilo de 1 a 2 átomos de carbono (como en hidroxi-etoxi-
etoxilo), o un grupo cíclico (por ejemplo, un grupo cicloalquilo ó un
grupo heterocíclico no aromático como se define anteriormente en la
5 presente). Los ejemplos de los grupos alcoxilo que llevan un grupo
heterocíclico no aromático como un sustituyen. son aquéllos en
donde el grupo heterocíclico es una amina cíclica saturada, tal como
morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, alquilo de 1 a 4 átomos
de carbono-piperazinas, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-
10 piperazinas, tetrahidro-pirano, o tetrahidro-furano, y el grupo alcoxilo
es un grupo alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, más típicamente un
grupo alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metoxilo,
etoxilo, ó propoxilo normal.

Los grupos alcoxilo pueden estar sustituidos por un grupo
15 monocíclico, tal como pirrolidina, piperidina, morfolina, y piperazina,
y los derivados N-sustituidos de las mismas, tales como N-bencilo,
N-acilo de 1 a 4 átomos de carbono, y N-alcoxilo de 1 a 4 átomos de
carbono-carbonilo. Los ejemplos particulares incluyen pirrolidino-
etoxilo, piperidino-etoxilo, y piperazino-etoxilo.

20 Cuando R^a es un enlace y R^b es un grupo hidrocarbilo de 1 a 8
átomos de carbono, los ejemplos de los grupos hidrocarbilo R^a-R^b
son como se definen anteriormente en la presente. Los grupos
hidrocarbilo pueden ser grupos saturados, tales como cicloalquilo y
alquilo, y los ejemplos particulares de estos grupos incluyen metilo,
25 etilo, y ciclopropilo. Los grupos hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo)

pueden estar sustituidos por diferentes grupos y átomos, como se definen en la presente. Los ejemplos de los grupos alquilo sustituidos incluyen a los grupos alquilo sustituidos por uno o más átomos de halógeno, tales como flúor y cloro (incluyendo los ejemplos particulares a bromo-etilo, cloro-etilo, y trifluoro-metilo), o hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo e hidroxietilo), aciloxilo de 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, acetoximetilo y benciloximetilo), amino, y mono- y di-alquil-amino (por ejemplo, amino-etilo, metil-amino-etilo, dimetil-amino-metilo, dimetil-amino-etilo, y terbutil-amino-metilo, alcoxilo (por ejemplo, alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono, tal como metoxilo -como en metoxietilo), y los grupos cíclicos, tales como los grupos cicloalquilo, grupos arilo, grupos heteroarilo, y grupos heterocíclicos no aromáticos como se definen anteriormente en la presente.

Los ejemplos particulares de los grupos alquilo sustituidos por un grupo cíclico son aquéllos en donde el grupo cíclico es una amina cíclica saturada, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-piperazinas, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-piperazinas, tetrahidropirano, ó tetrahidro-furano, y el grupo alquilo es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, más típicamente un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, o propilo normal. Los ejemplos específicos de los grupos alquilo sustituidos por un grupo cíclico incluyen pirrolidino-metilo, pirrolidino-propilo, morfolino-metilo, morfolino-etilo, morfolino-propilo, piperidinil-metilo,

piperazino-metilo, y las formas N-sustituidas de los mismos, como se definen en la presente.

Los ejemplos particulares de los grupos alquilo sustituidos por grupos arilo y grupos heteroarilo, incluyen a los grupos bencilo y piridil-metilo.

Cuando R^a es SO_2NR^c , R^b puede ser, por ejemplo, hidrógeno, o un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de R^a-R^b , en donde R^a es SO_2NR^c , incluyen amino-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-sulfonilo, y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-sulfonilo, y las sulfonamidas formadas a partir de un grupo amino cíclico, tales como piperidina, morfolina, pirrolidina, o una piperazina opcionalmente N-sustituida, tal como N-metil-piperazina.

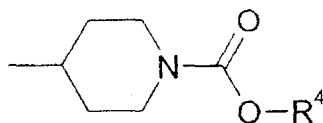
Los ejemplos de los grupos R^a-R^b , en donde R^a es SO_2 , incluyen a los grupos alquil-sulfonilo, heteroaril-sulfonilo, y aril-sulfonilo, en particular los grupos aril- y heteroaril-sulfonilo monocíclicos. Los ejemplos particulares incluyen metil-sulfonilo, fenil-sulfonilo, y toluen-sulfonilo.

Cuando R^a es NR^c , puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de R^a-R^b , en donde R^a es NR^c , incluyen amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino (por ejemplo, metil-amino, etil-amino, propil-amino, isopropil-amino, terbutil-amino), di-alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono-amino (por ejemplo, dimetil-amino y dietil-amino), y cicloalquil-amino (por ejemplo, ciclopropil-amino, ciclopentil-amino, y ciclohexil-amino).

Modalidades Específicas y Preferencias para R⁰ a R⁸ y R¹⁵

5 En una modalidad, R¹ es 2,6-dicloro-fenilo, R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno, y R³ es (i) un grupo:



10 en donde R⁴ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, pero excluyendo el compuesto del ter-butil-éster del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico.

15 El grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono puede ser como se estipula en la sección anterior de Preferencias Generales y Definiciones. Por consiguiente, éste puede ser un grupo alquilo de 1, 2, 3, ó 4 átomos de carbono. En particular los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono son grupos metilo, etilo, isopropilo, butilo normal, e isobutilo. El término "alquilo" cubre tanto los grupos de cadena recta como de cadena ramificada.

20

Dentro del grupo de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, están los subgrupos de:

- grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- grupos alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;
- grupos alquilo de 2 a 3 átomos de carbono; y

- grupos alquilo de 2 a 4 átomos de carbono.

En particular, los ejemplos de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono son:

- metilo;
- etilo;
- propilo normal;
- isopropilo;
- butilo normal;
- isobutilo; y
- grupos ter-butilo.

Un subgrupo particular es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono. Dentro de este subgrupo se encuentran los grupos metilo, etilo, propilo normal, e isopropilo.

Un subgrupo adicional de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono consiste en los grupos metilo, etilo, isopropilo, e isobutilo.

Otro subgrupo de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono consiste en los grupos metilo, etilo, isopropilo, butilo normal, isobutilo, y terbutilo.

Un grupo particular es un grupo metilo.

Otros grupos particulares de R^4 son etilo e isopropilo.

En otra modalidad, R^1 es (b) 2,6-difluoro-fenilo, R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno y R^3 es:

(ii) un grupo 4-piperidinilo N-sustituido, en donde el sustituyente N es alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En una modalidad adicional, R^1 es (c) un grupo fenilo 2,3,6-

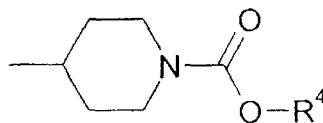
trisustituido, en donde los sustituyentes para el grupo fenilo se seleccionan a partir de flúor, cloro, metilo, y metoxilo; y R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno; y R^3 se selecciona a partir de los grupos (i) y (iii) como se definen anteriormente en la presente.

5 Típicamente, el grupo fenilo 2,3,6-trisustituido tiene un grupo flúor, cloro, metilo, ó metoxilo en la posición 2. El grupo fenilo 2,3,6-trisustituido de preferencia tiene cuando menos dos sustituyentes presentes que se seleccionan a partir de flúor y cloro. Un grupo metoxilo, cuando está presente, de preferencia se localiza en la
10 posición 2 ó en la posición 6, y más preferiblemente en la posición 2 del grupo fenilo.

 Los ejemplos particulares de los grupos fenilo 2,3,6-trisustituidos son los grupos 2,3,6-tricloro-fenilo, 2,3,6-trifluoro-fenilo, 2,3-difluoro-6-cloro-fenilo, 2,3-difluoro-6-metoxi-fenilo, 2,3-
15 difluoro-6-metil-fenilo, 3-cloro-2,6-difluoro-fenilo, 3-metil-2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-3,6-difluoro-fenilo, 2-fluoro-3-metil-6-cloro-fenilo, 2-cloro-3-metil-6-fluoro-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-6-fluoro-fenilo, y 2-metoxi-3-fluoro-6-cloro-fenilo.

 Los ejemplos más particulares son los grupos 2,3-difluoro-6-metoxi-fenilo, 3-cloro-2,6-difluoro-fenilo, y 2-cloro-3,6-difluoro-fenilo.
20

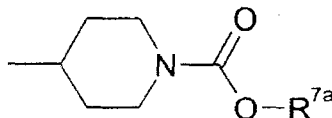
 En un subgrupo de compuestos en donde R^1 es un grupo fenilo 2,3,6-trisustituido como se define en la presente, R^3 es (i) un grupo:



en donde R^4 es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, como se define en la presente.

En este subgrupo de compuestos, los ejemplos de grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen metilo, etilo, propilo normal, isobutilo, butilo normal, isobutilo, y terbutilo. En particular, los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen metilo, etilo, isopropilo y terbutilo, y un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono preferido es isopropilo.

En otro subgrupo de los compuestos, en donde R^1 es un grupo fenilo 2,3,6-trisustituido como se define en la presente, R^3 es (iii) un grupo:



en donde R^{7a} es como se define en la presente.

Dentro de esta modalidad, cuando R^{7a} es hidro-carbilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido diferente de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular, los grupos hidrocarbilo son grupos alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono insustituidos, tales como vinilo y 2-propenilo. Un grupo preferido de R^{7a} es vinilo.

Los ejemplos de los grupos hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos son grupos hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, flúor, cloro, metil-sulfonilo, acetoxilo, ciano, metoxilo; y un grupo NR^5R^6 . Los grupos hidrocarbilo

de 1 a 4 átomos de carbono pueden ser, por ejemplo, grupos metilo sustituidos, grupos etilo 1-sustituidos y grupos etilo 2-sustituidos. Los grupos R^{7a} preferidos incluyen grupos etilo 2-sustituidos, por ejemplo, grupos etilo 2-sustituidos, en donde el sustituyente en la posición 2 es un solo sustituyente tal como metoxilo.

Cuando los grupos hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos están sustituidos por NR^5R^6 , los ejemplos de NR^5R^6 incluyen dimetil-amino y anillos heterocíclicos seleccionados a partir de morfolina, piperidina, N-metil-piperazina, pirrolidina y tiazolidina. En particular, los anillos heterocíclicos incluyen morfolinilo, 4-metil-piperazinilo, y pirrolidina.

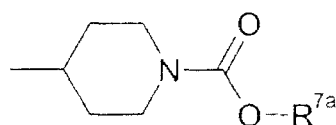
Cuando R^{7a} es un grupo $-(CH_2)_n-R^8$, en donde n es 0 ó 1, R^8 puede ser un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclopentilo, o un grupo oxa-cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, tal como tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo. En un subgrupo de los compuestos, n es 0, y en otro subgrupo de los compuestos, n es 1.

De una manera alternativa, cuando R^{7a} es un grupo $-(CH_2)_n-R^8$, en donde n es 0 ó 1, R^8 puede ser pentilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de flúor, cloro, metoxilo, ciano, metilo, y trifluorometilo. En un subgrupo de los compuestos, n es 0, y el grupo fenilo opcionalmente sustituido está unido directamente al átomo de carbono del carbamato. En otro subgrupo de los compuestos, n es 1, y por lo tanto, el grupo fenilo opcionalmente sustituido forma parte de un grupo bencilo. Los

ejemplos particulares de un grupo $-(CH_2)_n-R^8$, en donde R^8 es un grupo fenilo, son fenilo insustituido, 4-fluorofenilo, y bencilo.

En otra alternativa, cuando R^{7a} es un grupo $-(CH_2)_n-R^8$ en donde n es 0 ó 1, R^8 puede ser un grupo heteroarilo de 5 miembros que contenga uno o dos miembros de heteroátomos del anillo seleccionado a partir de O, N, y S, y está opcionalmente sustituido por metilo, metoxilo, flúor, cloro, o un grupo NR^5R^6 . Los ejemplos de los grupos heteroarilo son como se estipulan anteriormente en la sección de Preferencias Generales y Definiciones. Un grupo heteroarilo particular es un grupo tiazol, más particularmente un grupo 5-tiazol, de preferencia, cuando n es 1.

En otra modalidad de la invención, R^1 es (d) un grupo R^0 , en donde R^0 es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros del anillo; o un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de flúor, hidroxilo, ciano; hidroxicarbiloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- o di-hidrocarbilo-amino de 1 a 4 átomos de carbono y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, y en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo opcionalmente pueden ser remplazados por un átomo o grupo seleccionado a partir de O, S, NH, SO, SO_2 ; y R^3 es (iii) un grupo:



en donde R^{7a} y sus preferencias y ejemplos son como se definen anteriormente.

Por consiguiente, por ejemplo, dentro de este grupo de compuestos, cuando R^{7a} es hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido diferente de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular los grupos hidrocarbilo son grupos alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituídos, tales como grupos alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono insustituídos, por ejemplo vinilo y 2-propenilo. Un grupo R^{7a} preferido es vinilo.

Los ejemplos de los grupos hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos son grupos hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de ciclo-alquilo de 3 a 6 átomos de carbono, flúor, cloro, metil-sulfonil, acetoxilo, ciano, metoxilo; y un grupo NR^5R^6 . Los grupos hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, pueden ser grupos metilo sustituido, grupos etilo 1-sustituídos, y grupos etilo 2-sustituídos. Los grupos R^{7a} preferidos incluyen grupos etilo 2-sustituídos, por ejemplo, grupos etilo 2-sustituídos en donde el sustituyente en la posición 2 es un solo sustituyente tal como metoxilo.

Cuando los grupos hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos están sustituidos por NR^5R^6 , los ejemplos de NR^5R^6 incluyen dimetil-amino y anillos heterocíclicos seleccionados a partir de morfolina, piperidina, piperazina, N-metil-piperazina, pirrolidina, y tiazolidina. Los anillos heterocíclicos particulares incluyen

morfolinilo, 4-metil-piperazinilo, y pirrolidina.

Cuando R^{7a} es un grupo $-(CH_2)_n-R^8$ en donde n es 0 ó 1, R^8 puede ser un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclo-propilo, ciclo-pentilo, o un grupo oxa-cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, tal como tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo. En un subgrupo de los compuestos, n es 0, y en otro subgrupo de los compuestos, n es 1.

De una manera alternativa, cuando R^{7a} es un grupo $-(CH_2)_n-R^8$, en donde n es 0 ó 1, R^8 puede ser fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de flúor, cloro, metoxilo, ciano, metilo, y trifluorometilo. En un subgrupo de los compuestos n es 0, y el grupo fenilo opcionalmente sustituido se une directamente al átomo de oxígeno del carbamato. En otro subgrupo de los compuestos n es 1, y por lo tanto el grupo fenilo opcionalmente sustituido forma parte del grupo bencilo. Los ejemplos particulares de un grupo $-(CH_2)_n-R^8$, en donde R^8 es un grupo fenilo, son fenilo insustituido, 4-fluorofenilo, y bencilo.

En otra alternativa, cuando R^{7a} es un grupo $-(CH_2)_n-R^8$ en donde n es 0 ó 1, R^8 puede ser un grupo heteroarilo de 5 miembros que contenga uno o dos miembros de heteroátomos del anillo seleccionado a partir de O, N, y S, y está opcionalmente sustituido por metilo, metoxilo, flúor, cloro, o un grupo NR^5R^6 . Los ejemplos de los grupos heteroarilo son como se estipulan anteriormente en la sección de Preferencias Generales y Definiciones. Un grupo heteroarilo particular es un grupo tiazol, más particularmente un

grupo 5-tiazol, de preferencia, cuando n es 1.

En las modalidades anteriores, en los ejemplos, grupos y subgrupos en donde R^1 es R^0 , los ejemplos de los grupos R^0 carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo; y los grupos hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono
5 opcionalmente sustituidos, son como se estipulan anteriormente en la sección de Preferencias Generales y Definiciones.

De una manera más particular, en una modalidad, R^0 es un grupo arilo ó heteroarilo.

10 Cuando R^0 es un grupo heteroarilo, los grupos heteroarilo particulares incluyen a los grupos heteroarilo monocíclicos que contienen hasta tres miembros de heteroátomos del anillo seleccionados a partir de O, S, y N, conteniendo los grupos heteroarilo bicíclicos hasta dos miembros de heteroátomos del anillo
15 seleccionados a partir de O, S, y N, y en donde ambos anillos son aromáticos.

Los ejemplos de estos grupos incluyen furanilo (por ejemplo, 2-furanilo ó 3-furanilo), indolilo (por ejemplo, 3-indolilo, 6-indolilo), 2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]-
20 dioxin-5-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-5-ilo), pirazolo[1,5-a]-piridilo (por ejemplo, pirazolo-[1,5-a]-piridin-3-ilo), oxazolilo, isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-4-ilo), piridilo (por ejemplo 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo), pirrolilo (por ejemplo, 3-pirrolilo), imidazolilo, y tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo).
25

Un subgrupo de los grupos heteroarilo R^0 consiste en furanilo (por ejemplo, 2-furanilo ó 3-furanilo), indolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, quinolinilo, pirrolilo, imidazolilo, y tienilo.

Un subconjunto preferido de grupos heteroarilo R^0 incluye 2-furanilo, 3-furanilo, pirrolilo, imidazolilo, y tienilo.

Los grupos arilo R^0 preferidos son los grupos fenilo.

El grupo R^0 puede ser un grupo carbocíclico o heterocíclico insustituído o sustituido, en donde uno o más sustituyentes se pueden seleccionar a partir del grupo R^{15} como se define anteriormente en la presente. En una modalidad, los sustituyentes sobre R^0 se pueden seleccionar a partir del grupo R^{15a} , que consiste en halógeno, hidroxilo, trifluoro-metilo, ciano, nitro, carboxilo, 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, ó SO_2 , y R^b se selecciona a partir de hidrógeno y un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxilo, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos monocíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 6 miembros del anillo; en donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono pueden ser opcionalmente reemplazados por O, S, SO, SO_2 , $X^3C(X^4)$, $C(X^4)X^3$, ó $X^3C(X^4)X^3$; X^3 es O ó S; y X^4 es =O ó =S.

Cuando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos tienen un par de sustituyentes sobre los mismos átomos del anillo o sobre los átomos adyacentes del anillo, los dos sustituyentes se pueden

enlazar como para formar un grupo cíclico. Por consiguiente, dos grupos R^{15} adyacentes, junto con los átomos de carbono o con los heteroátomos con los que están unidos, pueden formar un anillo de heteroarilo de 5 miembros o un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros, en donde los grupos heteroarilo y heterocíclicos contienen hasta 3 miembros de heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N, O, y S. En particular, los dos grupos R^{15} adyacentes, junto con los átomos de carbono o los heteroátomos con los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico no aromático de 6 miembros, que contiene hasta tres, en particular dos miembros de heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N, O, y S. De una manera más particular, los dos grupos R^{15} adyacentes pueden formar un anillo heterocíclico no aromático de 6 miembros, que contenga dos miembros de heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N u O, tales como dioxano, por ejemplo [1,4-dioxano]. En una modalidad, R^1 es un grupo carbocíclico, por ejemplo fenilo que tiene un par de sustituyentes sobre los átomos adyacentes del anillo enlazados como para formar un grupo cíclico, por ejemplo para formar 2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxina.

De una manera más particular, los sustituyentes sobre R^0 se pueden seleccionar a partir de halógeno, hidroxilo, trifluoro-metilo, un grupo R^a-R^b , en donde R^a es un enlace u O, y R^b se selecciona a partir de hidrógeno y un grupo hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes

seleccionados a partir de hidroxilo, halógeno (de preferencia flúor), y grupos carbocíclicos y heterocíclicos saturados de 5 y 6 miembros (por ejemplo, los grupos que contienen hasta dos heteroátomos seleccionados a partir de O, S, y N, tales como piperidina insustituída, pirrolidino, morfolino, piperazino, y N-metil-piperazino).

El grupo R^0 puede estar sustituido por más de un sustituyente. Por consiguiente, por ejemplo, puede haber uno o dos o tres o cuatro sustituyentes. En una modalidad, cuando R^0 es un anillo de seis miembros (por ejemplo, un anillo carbocíclico, tal como un anillo de fenilo), puede haber uno, dos, o tres sustituyentes, y éstos se pueden localizar en las posiciones 2, 3, 4, ó 6 alrededor del anillo.

En un grupo preferido de compuestos, R^0 es un grupo fenilo sustituido. A manera de ejemplo, un grupo fenilo sustituido R^0 puede estar 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-trisustituido, ó 2,4,6-trisustituido.

De una manera más particular, en un grupo particular de compuestos, un grupo fenilo R^0 puede estar mono-sustituido en la posición 2, o di-sustituido en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes seleccionados a partir de flúor, cloro, y R^a-R^b , en donde R^a es O, y R^b es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo ó etilo). En una modalidad preferida, el grupo fenilo está 2,6-di-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan, por ejemplo, a partir de flúor, cloro, metilo, etilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, y metoxilo, y los ejemplos particulares de estos grupos fenilo

sustituidos incluyen 2-fluoro-6-trifluoro-metil-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-metil-fenilo, 2-fluoro-6-etoxi-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 2-metoxi-3-fluoro-fenilo, 2-fluoro-6-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metil-fenilo, y 2-cloro-6-bromo-fenilo. Un grupo 2,6-
5 di-sustituido particularmente preferido es el 2,6-dicloro-fenilo.

En otro grupo particular de compuestos, un grupo fenilo R^0 puede estar trisustituido en las posiciones 2, 3, y 6.

Típicamente el grupo fenilo 2,3,6-trisustituido R^0 tiene un grupo flúor, cloro, metilo, o metoxilo en la posición 2. El grupo fenilo 2,3,6-
10 trisustituido de preferencia tiene cuando menos dos sustituyentes presentes que se seleccionan a partir de flúor y cloro. Un grupo metoxilo, cuando está presente, de preferencia se localiza en la posición 2 ó en la posición 6, y más preferiblemente en la posición 2 del grupo fenilo.

15 Los ejemplos particulares de los grupos fenilo 2,3,6-trisustituidos R^0 son los grupos 2,3,6-tricloro-fenilo, 2,3,6-trifluoro-fenilo, 2,3-difluoro-6-cloro-fenilo, 2,3-difluoro-6-metoxi-fenilo, 2,3-difluoro-6-metil-fenilo, 3-cloro-2,6-di-fluoro-fenilo, 3-metil-2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-3,6-difluoro-fenilo, 2-fluoro-3-metil-6-cloro-fenilo, 2-cloro-3-metil-6-fluoro-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-6-fluoro-fenilo,
20 y 2-metoxi-3-fluoro-6-cloro-fenilo.

Los ejemplos más particulares son los grupos 2,3-difluoro-6-metoxi-fenilo, 3-cloro-2,6-difluoro-fenilo, y 2-cloro-3,6-difluoro-fenilo.

Los ejemplos particulares de los grupos no aromáticos R^0
25 incluyen los grupos cicloalquilo monocíclicos insustituido o

sustituídos (por uno o más grupos R^{15}). Los ejemplos de estos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo; más típicamente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, en particular ciclohexilo.

5 Los ejemplos adicionales de los grupos no aromáticos R^0 incluyen a los grupos heterocíclicos insustituídos o sustituídos (por uno o más grupos R^{15}) que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, típicamente de 4 a 12 miembros del anillo, y más usualmente de 5 a 10 miembros del anillo. Estos grupos pueden ser monocíclicos o
10 bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 miembros de heteroátomos del anillo (más usualmente 1, 2, 3, ó 4 miembros de heteroátomos del anillo), normalmente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

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

Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, fracciones de éter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahidrofurano y dioxano), fracciones de tioéter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahidrotiofeno y ditiano). fracciones de aminas cíclicas (por
20 ejemplo, como en pirrolidina), amidas cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidona), ésteres cíclicos (por ejemplo, como en butirolactona), tioamidas y tioésteres cíclicos, sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas, y
25 combinaciones de los mismos (por ejemplo, morfolina y tiomorfolina y

su S-óxido y S,S-dióxido).

En un subconjunto de grupos heterocíclicos R^0 , los grupos heterocíclicos contienen fracciones de éter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahydrofurano y dioxano), fracciones de tioéter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahydrotiofeno y ditiano), fracciones de amina cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidina), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas, y combinaciones de los mismos (por ejemplo, tiomorfolina).

Los ejemplos de los grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos R^0 incluyen a los grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6, y 7 miembros, tales como morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H-pirano ó 4H-pirano), dihydrotiofeno, dihydropirano, dihydrofurano, dihydrothiazol, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, dioxano, tetrahydropirano (por ejemplo, 4-tetrahydro-piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina, y N-alquil-piperazinas, tales como N-metil-piperazina. Los ejemplos adicionales incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (en particular, tiomorfolina). Todavía otros ejemplos incluyen las N-alquil-piperidinas, tales como N-metil-piperidina.

Un subgrupo de los grupos heterocíclicos no aromáticos R^0 incluye a los grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6, y 7

miembros, insustituídos o sustituidos (por uno o más grupos R^{15}), tales como morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3- piperidinilo, y 4- piperidinilo), pirrolidina (1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, piperazina, y N-alquil-piperazinas, tales como N-metil-piperazina, en donde un subconjunto particular consiste en pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, y N-metil-piperazina.

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

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

Cuando R^0 es un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo carbocíclico o heterocíclico, los grupos carbocíclicos y heterocíclicos pueden ser aromáticos o no aromáticos, y se pueden seleccionar a partir de los ejemplos de estos grupos estipulados anteriormente en la presente. El grupo hidrocarbilo sustituido normalmente es un grupo hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono saturado, tal como un grupo alquilo, de preferencia un grupo CH_2 ó CH_2CH_2 . Cuando el grupo hidrocarbilo sustituido es un grupo hidrocarbilo de 2 a 4 átomos de carbono, uno de los átomos de carbono y sus átomos de hidrógeno asociados, pueden ser reemplazados por un grupo sulfonilo, por ejemplo como

en la fracción SO_2CH_2 .

Cuando el grupo carbocíclico o heterocíclico unido al grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono es aromático, los ejemplos de estos grupos incluyen a los grupos arilo monocíclicos y a los grupos heteroarilo monocíclicos que contienen hasta cuatro miembros de heteroátomos del anillo seleccionados a partir de O, S, y N, y a los grupos heteroarilo bicíclicos que contienen hasta dos miembros de heteroátomos del anillo seleccionados a partir de O, S, y N, y en donde ambos anillos son aromáticos.

Los ejemplos de estos grupos se estipulan en la sección de "Preferencias Generales y Definiciones" anterior.

Los ejemplos particulares de estos grupos incluyen furanilo (por ejemplo, 2-furanilo ó 3-furanilo), indolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, quinolinilo, pirrolilo, imidazolilo, y tienilo. Los ejemplos particulares de los grupos arilo y heteroarilo como sustituyentes para un grupo hidrocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono incluyen fenilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazolilo, indolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, pirrolilo, y tienilo. Estos grupos pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes R^{15} ó R^{15a} , como se definen en la presente.

Cuando R^0 es un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo carbocíclico o heterocíclico no aromático, el grupo no aromático o heterocíclico puede ser un grupo seleccionado a partir de las listas de estos grupos estipuladas anteriormente en la presente. Por ejemplo, el grupo no aromático puede ser un grupo monocíclico que tenga de 4 a 7 miembros del

anillo, por ejemplo de 5 a 7 miembros del anillo, y que contenga típicamente de 0 a 3, más típicamente 0, 1, ó 2 miembros de heteroátomos del anillo seleccionados a partir de O, S, y N. Cuando el grupo cíclico es un grupo carbocíclico, adicionalmente se puede seleccionar a partir de los grupos monocíclicos que tienen tres miembros del anillo. Los ejemplos particulares incluyen a los grupos cicloalquilo monocíclicos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, y a los grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6, y 7 miembros, tales como morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, piperazina, y N-alquil-piperazinas, tales como N-metil-piperazina. En general, los grupos heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, y N-metil-piperazina.

Cuando R^0 es un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido, el grupo hidrocarbilo puede ser como se define anteriormente en la presente, y es de preferencia de hasta 4 átomos de carbono de longitud, más usualmente de 3 átomos de carbono de longitud, por ejemplo de 1 ó 2 átomos de carbono de longitud.

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

Los ejemplos de los grupos alquilo de cadena recta R^0 incluyen metilo, etilo, propilo, y butilo.

Los ejemplos de los grupos alquilo de cadena ramificada R^0 incluyen isopropilo, isobutilo, terbutilo, y 2,2,2-dimetil-propilo.

5 En una modalidad, el grupo hidrocarbilo es un grupo saturado lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, más usualmente de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo 1, 2, ó 3 átomos de carbono. Cuando el grupo hidrocarbilo está sustituido, los ejemplos particulares de estos grupos son los
10 grupos metilo y etilo sustituidos (por ejemplo, por un grupo carbocíclico o heterocíclico).

Un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono R^0 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno (por ejemplo flúor), hidroxilo,
15 hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- y di-hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, y en donde uno o dos de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser opcionalmente reemplazados por un átomo o
20 grupo seleccionado a partir de O, S, NH, SO, SO₂. Los sustituyentes particulares para el grupo hidrocarbilo incluyen hidroxilo, cloro, flúor (por ejemplo, como en trifluoro-metilo), metoxilo, etoxilo, amino, metil-amino, y dimetil-amino, siendo los sustituyentes preferidos hidroxilo y flúor.

25 Los grupos R^0 -CO particulares son los grupos estipulados en la

siguiente Tabla 1.

En la Tabla 1, el punto de unión del grupo con el átomo de nitrógeno del grupo pirazol-4-amino, está representado por el enlace individual terminal que se extiende desde el grupo carbonilo. Por lo tanto, a manera de ilustración, el grupo B en la tabla es el grupo trifluoro-acetilo, el grupo D en la tabla es el grupo fenil-acetilo, y el grupo I en la tabla es el grupo 3,4-cloro-fenil-propionilo.

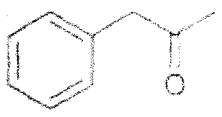
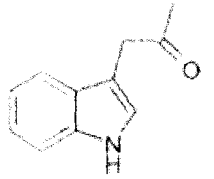
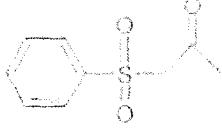
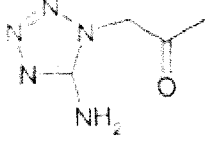
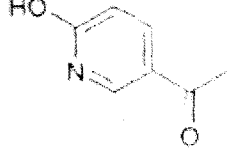
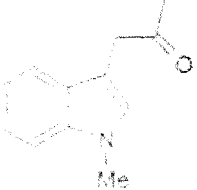
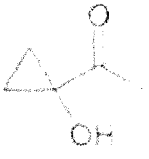
10

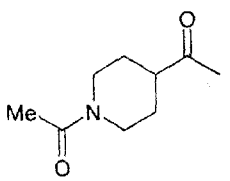
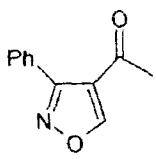
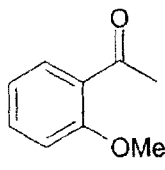
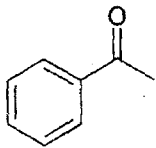
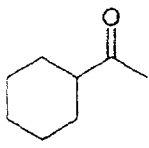
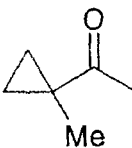
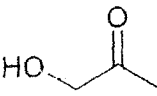
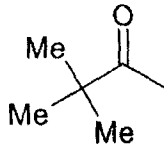
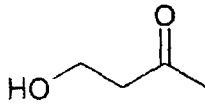
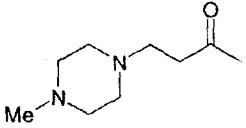
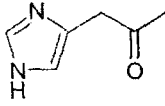
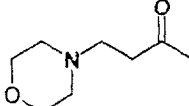
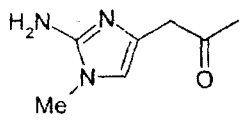
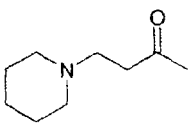
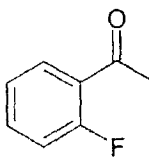
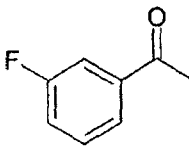
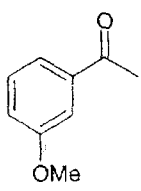
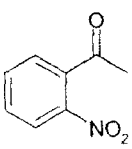
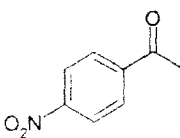
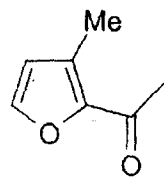
Tabla 1 - Ejemplos del grupo R^0 -CO

15

20

25

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

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

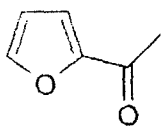
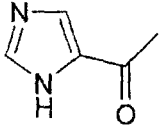
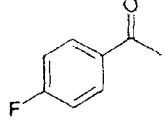
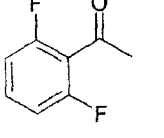
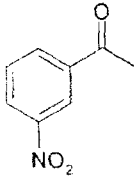
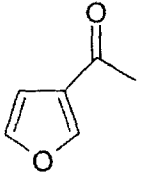
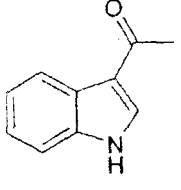
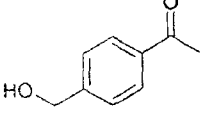
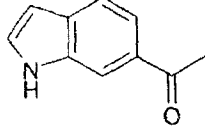
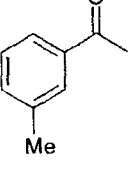
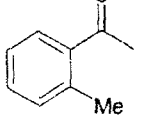
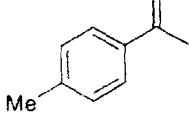
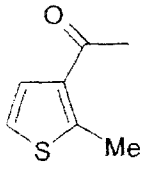
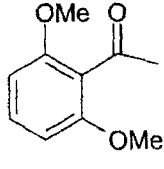
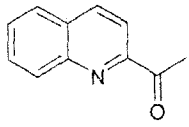
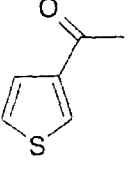
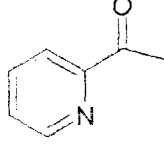
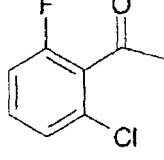
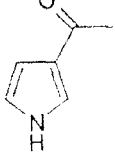
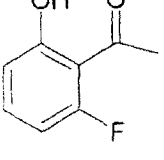
5

10

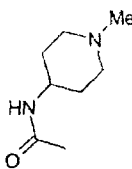
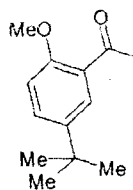
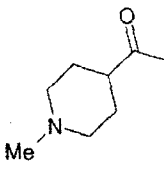
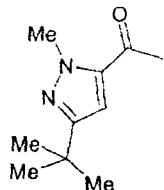
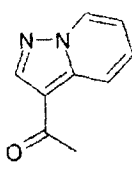
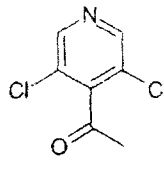
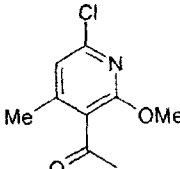
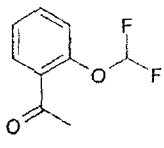
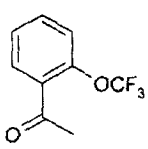
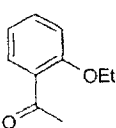
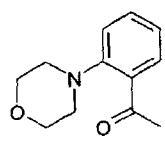
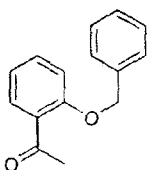
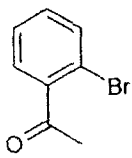
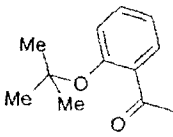
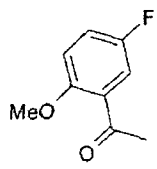
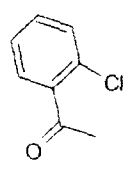
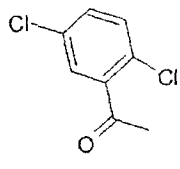
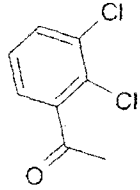
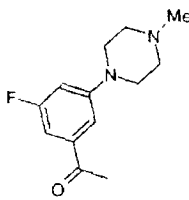
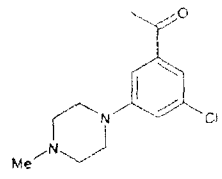
15

20

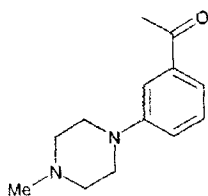
25

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

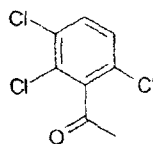
25

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

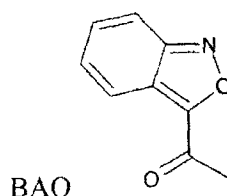
5



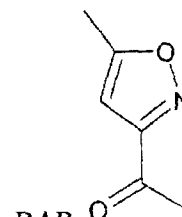
BAO



BAP

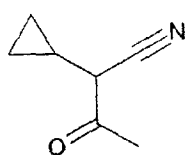


BAQ

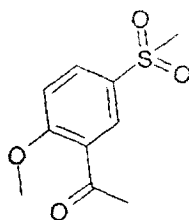


BAR

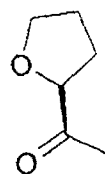
10



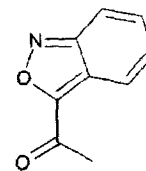
BAS



BAT

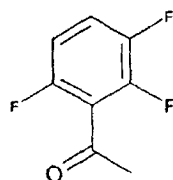


BAU

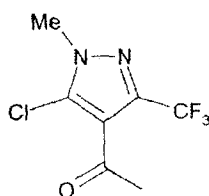


BAV

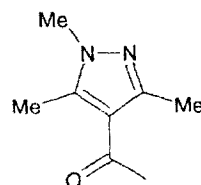
15



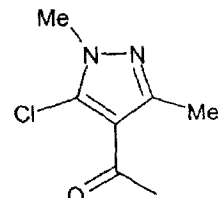
BAW



BAX

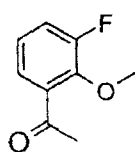


BAY

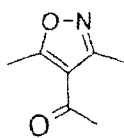


BAZ

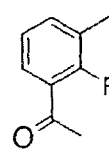
20



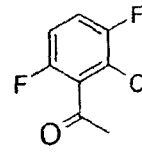
BBA



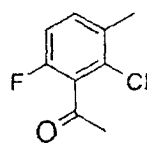
BBB



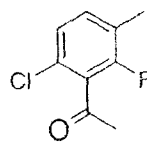
BBC



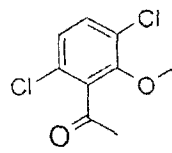
BBD



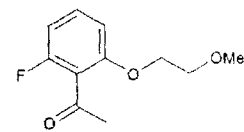
BBE



BBF

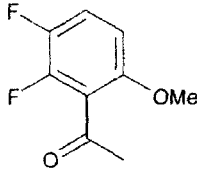
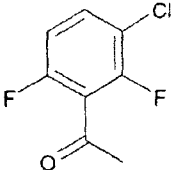
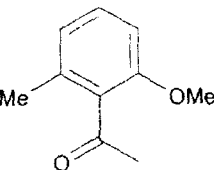
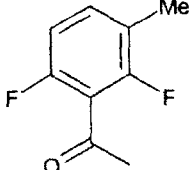
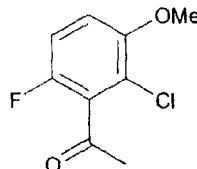
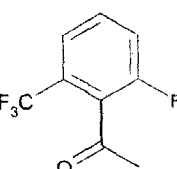
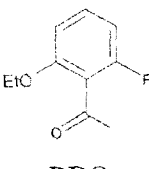
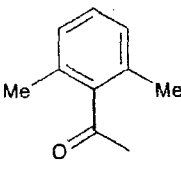
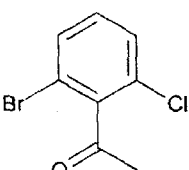
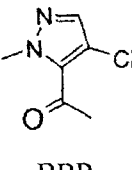
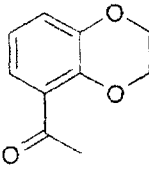


BBG



BBH

25

 BBI	 BBJ	 BBK	 BBL
 BBM	 BBN	 BBO	 BBP
 BBQ	 BBR	 BBS	

Los grupos R^0 -CO- preferidos incluyen a los grupos A a BS en la Tabla 1 anterior.

Los grupos R^0 -CO- más preferidos son AJ, AX, BQ, BS, y BAI.

Un subconjunto particularmente preferido de grupos R^0 -CO- consiste en AJ, BQ, y BS.

Otro subconjunto particularmente preferido de grupos R^0 -CO- consiste en AJ y BQ.

Otro subconjunto de grupos preferido R^0 -CO- consiste de grupos de A a BBR.

91

Otro subconjunto de grupos preferido R^0 -CO- consiste de grupos de AJ, BQ, BBD, BBI, y BBJ.

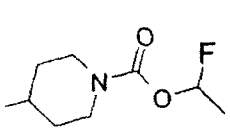
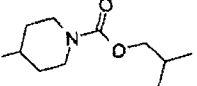
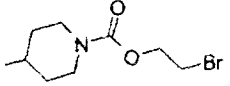
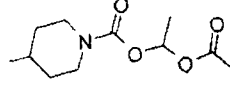
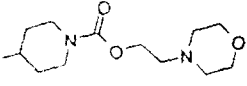
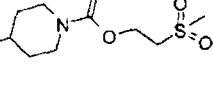
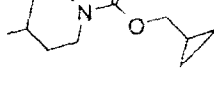
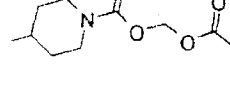
Un conjunto adicional de grupos preferidos incluye BBD, BBI, y BBJ.

5

Los ejemplos específicos del grupo R^{3a} se estipulan en la Tabla 2. En la Tabla 2, el punto de unión del grupo con el átomo de nitrógeno del grupo pirazol-3-carboxamida está representado por el enlace individual terminal que se extiende desde la posición 4 del anillo de piperidina.

10

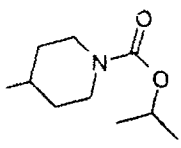
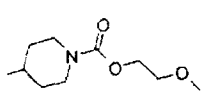
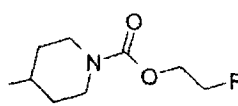
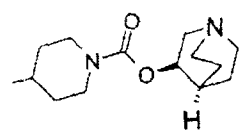
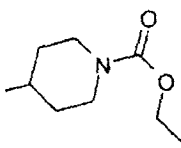
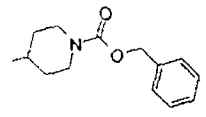
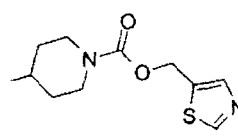
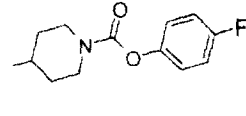
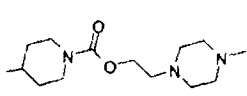
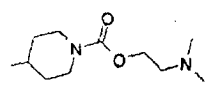
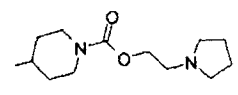
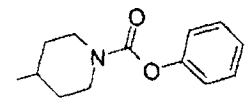
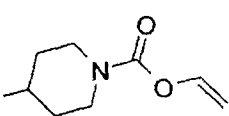
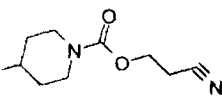
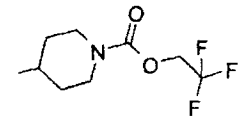
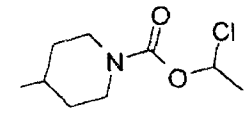
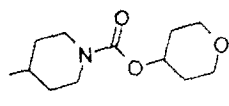
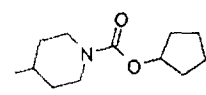
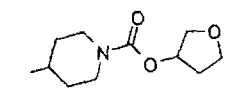
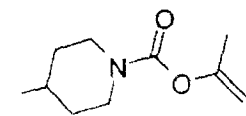
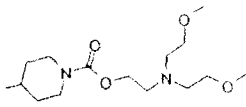
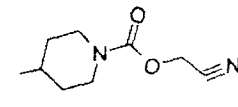
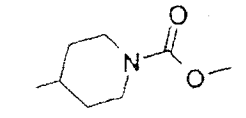
Tabla 2 - Ejemplos del Grupo R^3

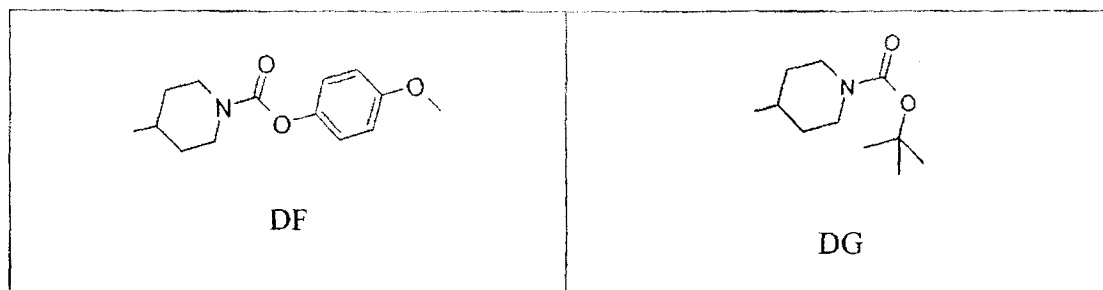
 CA	 CB	 CC	 CD
 CE	 CF	 CG	 CH

15

20

25

 CI	 CJ	 CK	 CL
 CM	 CN	 CO	 CP
 CQ	 CR	 CS	 CT
 CU	 CV	 CW	 CX
 CY	 CZ	 DA	 DB
 DC		 DD	 DE



5

Se apreciará que cada uno de los ejemplos de R^3 de la Tabla 2 diferente de los ejemplos CB, CI, CM, DE, y DG anteriores se pueden combinar con cada uno de los ejemplos de R^0 -CO de la Tabla 1, a menos que el contexto lo indique de otra forma.

10

Además, cada uno de los ejemplos CB, CI, CM, DE, y DG de R^3 de la Tabla 2 se pueden combinar con cada uno de los ejemplos AJ, BQ, BAP, BAW, BBD, BBE, BBF, BBG, BBI, BBJ, BBL, y BBM de la Tabla 1, excepto que BQ no se puede combinar con DG.

15

Más aún, cada uno de los ejemplos AJ, BQ, BAP, BAW, BBD, BBE, BBF, BBG, BBI, BBJ, BBL, y BBM de la Tabla 1, se pueden combinar con cada uno de los ejemplos de R^3 de la Tabla 2, excepto que BQ no se puede combinar con DG.

20

Todas las combinaciones anteriores entran dentro del alcance de esta solicitud y cada combinación representa una modalidad específica de la misma.

25

Los diferentes grupos funcionales y sustituyentes que forman los compuestos de la Fórmula (I), normalmente se seleccionan de tal manera que el peso molecular del compuesto de la Fórmula (I) no exceda de 1,000. Más usualmente, el peso molecular del compuesto será menor que 750, por ejemplo menor que 700, o menos que 650.

o menor que 600, o menor que 550. De una manera más preferible, el peso molecular es menor que 525, y, por ejemplo, es de 500 o menos.

Los compuestos particulares de la invención son como se
5 ilustran en los ejemplos que se encuentran más adelante.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

Etil-éster del ácido 4-{{4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil-éster del ácido 4-{{4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico;
10

Vinil-éster del ácido 4-{{4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico;

y sales, solvatos, tautómeros y N-óxidos de los mismos.

Sales, Solvatos, Tautómeros, Isómeros, N-óxidos, Ésteres,
15 Profármacos, e Isótopos

Una referencia a un compuesto de la Fórmula (I) y a los subgrupos de la misma, también incluye las formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos, y las formas protegidas del mismo, por ejemplo como se
20 describe más adelante; de preferencia, las sales o tautómeros o isómeros ó N-óxidos o solvatos del mismo; y de una manera más preferible, las sales o tautómeros ó N-óxidos o solvatos del mismo.

Muchos compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en las forma de sales, por ejemplo sales de adición de ácido, o en ciertos
25 casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas, tales como sales de

carboxilato, sulfonato, y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a los compuestos de la Fórmula (I) incluyen a las formas de sal de los compuestos.

Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto progenitor que contenga una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales, tales como 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 páginas, agosto de 2002. En general, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido o base libres de estos compuestos, con la base o el ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en términos generales, se utilizan medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo.

Las sales de adición de ácido se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen las sales formadas con un ácido seleccionado a partir del grupo que consiste en ácido acético, 2,2-dicloro-acético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, bencen-sulfónico, benzoico, 4-acetamido-benzoico, butanoico, (+)-canfórico, canfor-sulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecil-sulfúrico, etan-1,2-disulfónico, etan-sulfónico, 2-hidroxi-etan-sulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-

glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, (+)L-láctico, ($\pm$)-DL-láctico, lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, ($\pm$)-DL-mandélico, metan-sulfónico, naftalen-2-sulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiociánico, p-toluen-sulfónico, undecilénico, y valérico, así como los aminoácidos acilados y las resinas de intercambio de cationes.

Un grupo particular de sales consisten en las sales formadas a partir de los ácidos acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencen-sulfónico, toluen-sulfónico, metan-sulfónico (mesilato), etan-sulfónico, naftalen-sulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico, y lactobiónico.

Un subgrupo de sales consiste en las sales formadas a partir de los ácidos clorhídrico, acético, metan-sulfónico, adipico, L-aspartico, y DL-láctico.

Otro subgrupo de sales consiste en las sales de acetato, mesilato, etan-sulfonato, DL-lactato, adipato, D-glucuronato, D-gluconato, y clorhidrato.

Las sales preferidas para utilizarse en la preparación de las composiciones líquidas (por ejemplo, acuosas) de los compuestos de la Fórmula (I) y los subgrupos y ejemplos de los mismos, como se

describen en la presente, son las sales que tengan una solubilidad en un vehículo líquido dado (por ejemplo, agua) mayor a 10 miligramos/mililitro del vehículo líquido (por ejemplo, agua), más típicamente mayor a 15 miligramos/mililitro, y de preferencia mayor a 20 miligramos/mililitro.

En una modalidad de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa que contiene un compuesto de la Fórmula (I), y subgrupos y ejemplos del mismo, como se describen en la presente, en la forma de una sal, en una concentración mayor a 10 miligramos/mililitro, típicamente mayor a 15 miligramos/mililitro, y de preferencia mayor a 20 miligramos/mililitro.

Si el compuesto aniónico, o tiene un grupo funcional que pueda ser aniónico (por ejemplo, $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de los cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan, iones de metales alcalinos, tales como Na^+ y K^+ , cationes de metales alcalinotérreos, tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes, tales como Al^{3+} . Los ejemplos de los cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ion de amonio (es decir, NH_4^+) y los iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son aquéllos derivados a partir de: etil-amina, dietil-amina, dicitclohexil-amina, trietil-amina, butil-amina, etilen-diamina, etanol-amina, dietanol-amina, piperazina, bencil-amina, fenil-bencil-amina, colina,

dB

meglumina, y trometamina, así como los aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es $N(CH_3)_4^+$.

Cuando los compuestos de la Fórmula (I) contienen una función de aminas, éstos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo mediante su reacción con un agente alquilante de acuerdo con los métodos bien conocidos por la persona experta. Estos compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la Fórmula (I).

Las formas de sal de los compuestos de la invención normalmente son sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables se describen en Berge y colaboradores, 1997, "Pharmaceutically Acceptable Salts", *J. Pharm. Sci.*, Volumen 66, páginas 1-19. Sin embargo, también se pueden preparar sales que no sean farmacéuticamente aceptables como formas intermediarias, las cuales luego se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables. Estas formas de sal no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

Los compuestos de la Fórmula (I) que contengan una función de amina, también pueden formar N-óxidos. Una referencia en la presente a un compuesto de la Fórmula (I) que contenga una función de amina, también incluye al N-óxido.

Cuando un compuesto contiene varias funciones de amina, uno

27

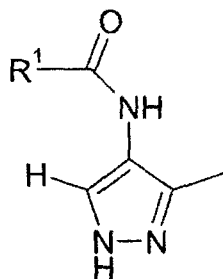
o más de un átomo de nitrógeno se puede oxidar para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de los N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria, o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contenga nitrógeno.

5 Los N-óxidos se pueden formar mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno o un per-ácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), ver, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas. De una manera más particular, los N-óxidos se pueden hacer mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), en donde el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperoxi-benzoico (MCPBA), por ejemplo en un solvente inerte, tal como dicloro-
10 metano.

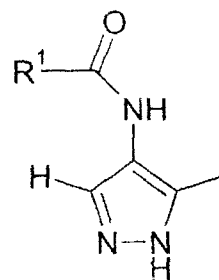
15 Los compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en un número de diferentes formas geométricas, isoméricas, y tautoméricas, y las referencias a los compuestos de la Fórmula (I) incluyen a todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto pueda existir en una de varias formas geométricas, isoméricas, o tautoméricas, y solamente se describa o se muestre una de una forma específica, no
20 obstante todas las demás quedan abarcadas por la Fórmula (I).

Por ejemplo, en los compuestos de la Fórmula (I), el anillo de pirazol puede existir en las dos formas tautoméricas A y B que se encuentran en seguida. Para mayor simplicidad, la fórmula general
25 (I) ilustra la forma A, pero se debe interpretar que la fórmula abarca

ambas formas tautoméricas.

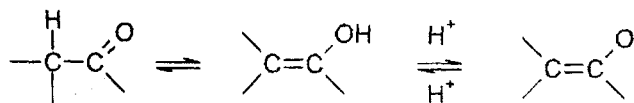


A



B

Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, las formas ceto, enol, y enolato, por ejemplo, como en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado más adelante), imina/enamina, amida/imino-alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, y nitro/aci-nitro.



ceto

enol

enolato

En donde los compuestos de la Fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, y pueden existir en la forma de dos o más isómeros ópticos, y las referencias a los compuestos de la Fórmula (I) incluyen a todas las formas isoméricas ópticas de los mismos (por ejemplo, enantiómeros, epímeros, y diaestereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales, o como mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas), o como dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto lo requiera de otra manera.

Los isómeros ópticos se pueden caracterizar e identificar por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y -, o como isómeros *d* y *l*), o se pueden caracterizar en términos de su stereoquímica

101

absoluta utilizando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingol. y Prelog, ver *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y ver también Cahn Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Los isómeros ópticos se pueden separar mediante un número de técnicas, incluyendo cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral), y estas técnicas son bien conocidas por una persona experta en este campo.

Como una alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar mediante la formación de sales diaestereoisoméricas con ácidos quirales tales como (+)-ácido tartárico, (-)-ácido piroglutámico, (-)-ácido di-toluil-L-tartárico, (+)-ácido mandélico, (-)-ácido málico, y (-)-ácido canforsulfónico, mediante la separación de los diaestereoisómeros por medio de cristalización preferencial, y luego la disociación de las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

Cuando los compuestos de la Fórmula (I) existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero de un par de enantiómeros puede exhibir ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por consiguiente, en ciertas circunstancias, puede ser deseable utilizar, como un agente terapéutico, solamente uno de un par de enantiómeros, o solamente uno de una pluralidad de diaestereoisómeros. De conformidad con lo anterior, la invención proporciona composiciones que contienen un

compuesto de la Fórmula (I) que tiene uno o más centros quirales, en donde cuando menos el 55 por ciento (por ejemplo, cuando menos el 60 por ciento, el 65 por ciento, el 70 por ciento, el 75 por ciento, el 80 por ciento, el 85 por ciento, el 90 por ciento, o el 95 por ciento) del compuesto de la Fórmula (I) está presente como un solo isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diaestereoisómero). En una modalidad general, el 99 por ciento o más (por ejemplo, sustancialmente todo) de la cantidad total del compuesto de la Fórmula (I), puede estar presente como un solo isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diaestereoisómero).

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

Los isótopos pueden ser radioactivos o no radioactivos. En una modalidad de la invención, los compuestos no contienen isótopos radioactivos. Estos compuestos son los preferido para uso terapéutico. Sin embargo, en otra modalidad, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contengan estos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

Los ésteres, tales como los ésteres de ácidos carboxílicos y los aciloxi-ésteres de los compuestos de la Fórmula (I) que lleven un

grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo, también son abarcados por la Fórmula (I). Los ejemplos de los ésteres son los compuestos que contienen al grupo $-C(=O)OR$, en donde R es un sustituyente de éster, por ejemplo, un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, un grupo heterociclilo de 3 a 20 átomos de carbono, o un grupo arilo de 5 a 20 átomos de carbono, de preferencia un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos particulares de los grupos éster incluyen, pero no se limitan a, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, y $-C(=O)OPh$. Los ejemplos de los grupos aciloxilo (éster inverso) están representados por $-OC(=O)R$, en donde R es un sustituyente de aciloxilo, por ejemplo un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, un grupo heterociclilo de 3 a 20 átomos de carbono, o un grupo arilo de 5 a 20 átomos de carbono, de preferencia un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos particulares de los grupos aciloxilo incluyen, pero no se limitan a, $-OC(=O)CH_3$ (acetoxilo), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, y $-OC(=O)CH_2Ph$.

También están abarcadas por la Fórmula (I), cualesquiera formas polimórficas de los compuestos, solvatos (por ejemplo, hidratos), complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales (de los compuestos, y profármacos de los compuestos). "Profármacos" significa, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierta *in vivo* en un compuesto biológicamente activo de la Fórmula (I).

Algunos de los compuestos de la fórmula (I) son los mismos profármacos de los compuestos correspondientes, en donde R^3 es un grupo piperidina insustituido, por ejemplo el compuesto de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico, el cual se da a conocer en nuestra solicitud anterior número WO 2005/012256. Sin embargo, en adición, los compuestos de la fórmula (I) se pueden modificar para dar las formas de profármaco que se convierten *in vivo* de nuevo en compuestos de la fórmula (I).

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-C(=O)OR$) se disocia para dar el fármaco activo. Estos ésteres se pueden formar mediante esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico ($-C(=O)OH$) en el compuesto progenitor, con, donde sea apropiado, una previa de cualesquiera otros grupos reactivos presentes en el compuesto progenitor, seguido por desprotección, si se requiere.

Los ejemplos de estos ésteres metabólicamente lábiles incluyen aquéllos de la fórmula $-C(=O)OR$, en donde R es:

alquilo de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

aminoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, amino-etilo; 2-(N,N-dietil-amino)-etilo; 2-(4-morfolino)etilo; y aciloxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, aciloximetilo; aciloxi-etilo;

pivaloiloxi-metilo; acetoxi-metilo; 1-acetoxi-metilo; 1-(1-metoxi-1-metil)-etil-carboniloxi-etilo; 1-(benciloxi)etilo; isopropoxi-carboniloxi-metilo; 1-isopropoxi-carboniloxi-etilo; ciclohexil-carboniloxi-metilo; 1-ciclohexil-carboniloxi-etilo; ciclohexiloxi-carboniloxi-metilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxi-etilo; (4-tetrahidro-piraniloxi)-carboniloxi-metilo; 1-(4-tetrahidro-piraniloxi)-carboniloxi-etilo; (4-tetrahidro-piranil)-carboniloxi-metilo; y 1-(4-tetrahidropiranil)-carboniloxi-etilo).

También, algunos profármacos son activados enzimáticamente para dar el compuesto activo, o un compuesto que, después de una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etcétera). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glicósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

Actividad Biológica

Los compuestos de la Fórmula (I) y los subgrupos de los mismos, son inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina. Por ejemplo, los compuestos de la invención son inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina, y en particular de las cinasas dependientes de ciclina seleccionadas a partir de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, y CDK9, y se seleccionan más particularmente a partir de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 y CDK9.

Los compuestos preferidos son los compuestos que inhiben a una o más cinasas dependientes de ciclina seleccionadas a partir de CDK1, CDK2, CDK4 y CDK9, por ejemplo CDK1 y/o CDK2.

Los compuestos de la invención también tienen actividad contra la cinasa-3 de sintasa de glicógeno (GSK-3).

Como una consecuencia de su actividad en la modulación o en la inhibición de la cinasa dependiente de ciclina y de la cinasa de sintasa de glicógeno, se espera que sean útiles para proporcionar un medio de detener o recuperar el control de, el ciclo celular en las células que se dividen anormalmente. Por consiguiente, se anticipa que los compuestos probarán ser útiles en el tratamiento o en la prevención de los trastornos proliferativos, tales como los cánceres. También se prevé que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de condiciones tales como infecciones virales, diabetes mellitus tipo II ó no dependiente de insulina, enfermedades autoinmunes, trauma de la cabeza, embolia, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, enfermedad de neuronas motrices, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, y enfermedad de Pick, por ejemplo enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

Un subgrupo de estados de enfermedad y condiciones en donde se prevé que los compuestos de la invención serán útiles consiste en infecciones virales, enfermedades autoinmunes, y enfermedades neurodegenerativas.

Las cinasas dependientes de ciclina tienen un papel en la regulación del ciclo celular, apoptosis, transcripción, diferenciación, y función del sistema nervioso central. Por consiguiente, los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina podrían ser útiles en el

tratamiento de enfermedades en las que exista un trastorno de proliferación, apoptosis, o diferenciación, tal como en el cáncer. En particular, los tumores RB+ve pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina. Los tumores RB-ve también pueden ser sensibles a los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina.

Los ejemplos de los cánceres que se pueden inhibir incluyen, pero no se limitan a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colo-rectales, tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón, por ejemplo adenocarcinoma, cáncer pulmonar de células pequeñas y carcinomas pulmonares que no son de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, por ejemplo carcinoma pancreático exocrino, estómago, cervix, tiroides, próstata, o de piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; un tumor hematopoiético del linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células-B (tal como linfoma de células-B grande y difuso), linfomas de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma que no es Hodgkin, linfoma de células pilosas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoiético del linaje mieloide, por ejemplo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplástico, o leucemia promielocítica; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o habdomiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma,

neuroblastoma, glioma, o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentosum; queratodanthoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

5 Los cánceres pueden ser cánceres que sean sensibles a la inhibición de cualquiera o más cinasas dependientes de ciclina seleccionados a partir de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, y CDK6, por ejemplo, una o más cinasas dependientes de ciclina seleccionadas a partir de CDK1, CDK2, CDK4, y CDK5, por ejemplo CDK1 y/o CDK2.

10 El que un cáncer particular sea o no uno sensible a la inhibición por una cinasa dependiente de ciclina puede ser determinado por medio de un ensayo de crecimiento celular, como se estipula en los ejemplos que se encuentran más adelante, o mediante un método como se estipula en la sección encabezada como "Métodos de Diagnóstico".

15 También se sabe que las cinasas dependientes de ciclina tienen un papel en la apoptosis, proliferación, diferenciación, y transcripción, y por consiguiente, los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades diferentes del cáncer: infecciones virales, por ejemplo virus de herpes, virus de varicela, virus Epstein-Barr, virus Sindbis, adenovirus, VIH, HPV, HCV, y HCMV; prevención de desarrollo de SIDA en los individuos infectados por VIH; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus eritematoso

20

25 sistémico, glomerulonefritis autoinmuno-mediada, artritis reumatoide,

psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, y diabetes mellitus autoinmune; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo hipertrofia cardíaca, restenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, rinitis pigmentosa, atrofia muscular espina, y degeneración cerebelar; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, embolia, y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con alcohol, enfermedades hematológicas, por ejemplo anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades de riñón, y dolor por cáncer.

También se ha descubierto que algunos inhibidores de cinasa dependiente de ciclina se pueden utilizar en combinación con otros agentes contra el cáncer. Por ejemplo, el inhibidor de cinasa dependiente de ciclina flavopiridol se ha utilizado con otros agentes contra el cáncer en una terapia de combinación.

Por consiguiente, en las composiciones farmacéuticas, usos, o métodos de esta invención, para el tratamiento de una enfermedad o condición que comprenda un crecimiento celular anormal, la enfermedad o condición que comprenda el crecimiento celular anormal en una modalidad es un cáncer.

Un grupo de cánceres incluye cánceres de mama humanos (por ejemplo, tumores de mama primarios, cáncer de mama de nodos negativos, adenocarcinomas invasivos del conducto de la mama, cánceres de mama no endometrioides); y linfomas de células de manto. En adición, otros cánceres son los cánceres colo-rectal y endometrial.

Otro subconjunto de cánceres incluyen tumores hematopoiéticos del linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células de manto, y linfoma de células-B (tal como linfoma de células-B grande difuso).

Un cáncer particular es la leucemia linfocítica crónica.

Otro cáncer particular es el linfoma de células de manto.

Otro cáncer particular es el linfoma de células-B grande difuso.

Otro subconjunto de cánceres incluye cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer escamoso, y carcinomas pulmonares que no son de células pequeñas.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina y de la cinasa-3 de sintasa de glicógeno, se puede medir utilizando los ensayos estipulados en los ejemplos que se encuentran más adelante, y se puede definir el nivel de actividad exhibido por un compuesto dado en términos del valor IC_{50} . Los compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos que tienen un valor IC_{50} menor que 1 micromolar, más preferiblemente menor que 0.1 micromolar.

///

Ventajas de los Compuestos de la Invención

Los compuestos de la Fórmula (I) y los subgrupos de los mismos, como se definen en la presente, tienen ventaja sobre los compuestos de la técnica anterior.

5 Potencialmente, los compuestos de la invención tienen propiedades fisicoquímicas adecuadas para su exposición oral.

En particular, los compuestos de la Fórmula (I) exhiben una mejor biodisponibilidad oral en relación con los compuestos de la técnica anterior. La biodisponibilidad oral se puede definir como la
10 proporción (F) de la exposición al plasma de un compuesto cuando se dosifica por la vía oral, a la exposición al plasma del compuesto cuando se dosifica por la vía intravenosa (i.v.), expresada como un porcentaje.

Los compuestos que tienen una biodisponibilidad oral (valor F)
15 mayor al 30 por ciento, de preferencia mayor al 40 por ciento, y más preferiblemente mayor al 60 por ciento, son en particular convenientes, porque se pueden administrar oralmente en lugar de, o así como, mediante la administración parenteral.

Adicionalmente, algunos de los compuestos de la fórmula (I)
20 son pro-fármacos de los compuestos correspondientes en donde R³ es un grupo piperidina insustituida, por ejemplo el compuesto de piperidin-4-il-amida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico, que se da a conocer en nuestra solicitud anterior Número WO 2005/012256. Los pro-fármacos poseen una ventaja
25 potencial sobre los fármacos progenitores en términos de:

100

- Mayor eficacia.
- Formulación mejorada/más simple - necesidad reducida de excipientes de formulación no estándares o menos bien tolerados.

- Mayor solubilidad en agua.

5 • Efectos secundarios reducidos - mayor ventana terapéutica.

- Mayor estabilidad química.

- Tolerancia reducida debido a los procesos metabólicos o tolerancia renal/hepática sin cambios - mayor vida media.

10 • Nivel de dosis reducido.

- Mejor dirección al tejido - los grupos de formación de pro-fármacos se pueden:

- utilizar para interactuar con epítomos específicos sobre las células objetivo,

15 ◦ aumentar el transporte hacia dentro de las células objetivo,

- metabolizar preferencialmente hasta los progenitores en las células objetivo.

- Mejores propiedades fisicoquímicas.

20 • Mayor biodisponibilidad.

En particular, los pro-fármacos de los compuestos correspondientes en donde R^3 es un grupo piperidina insustituido, por ejemplo el compuesto de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico, tienen una mayor biodisponibilidad, en particular biodisponibilidad oral.

25

Métodos para la Preparación de los Compuestos de la Fórmula (I)

En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto lo indique de otra manera, las referencias a la Fórmula (I) también incluyen a todos los subgrupos y ejemplos de los mismos, como se definen en la presente. Cuando se hace referencia a un grupo R^1 , R^3 , R^4 , R^{7a} , o cualquier otro grupo "R", la definición del grupo en cuestión es como se estipula anteriormente, y como se estipula en las siguientes secciones de esta solicitud, a menos que el contexto lo requiera de otra manera.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los métodos sintéticos bien conocidos por la persona experta, y mediante los métodos estipulados más adelante, y como se describe en nuestra Solicitud No. PCT/GB2004/003179 (Solicitud Internacional Número WO 2005/012256), cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

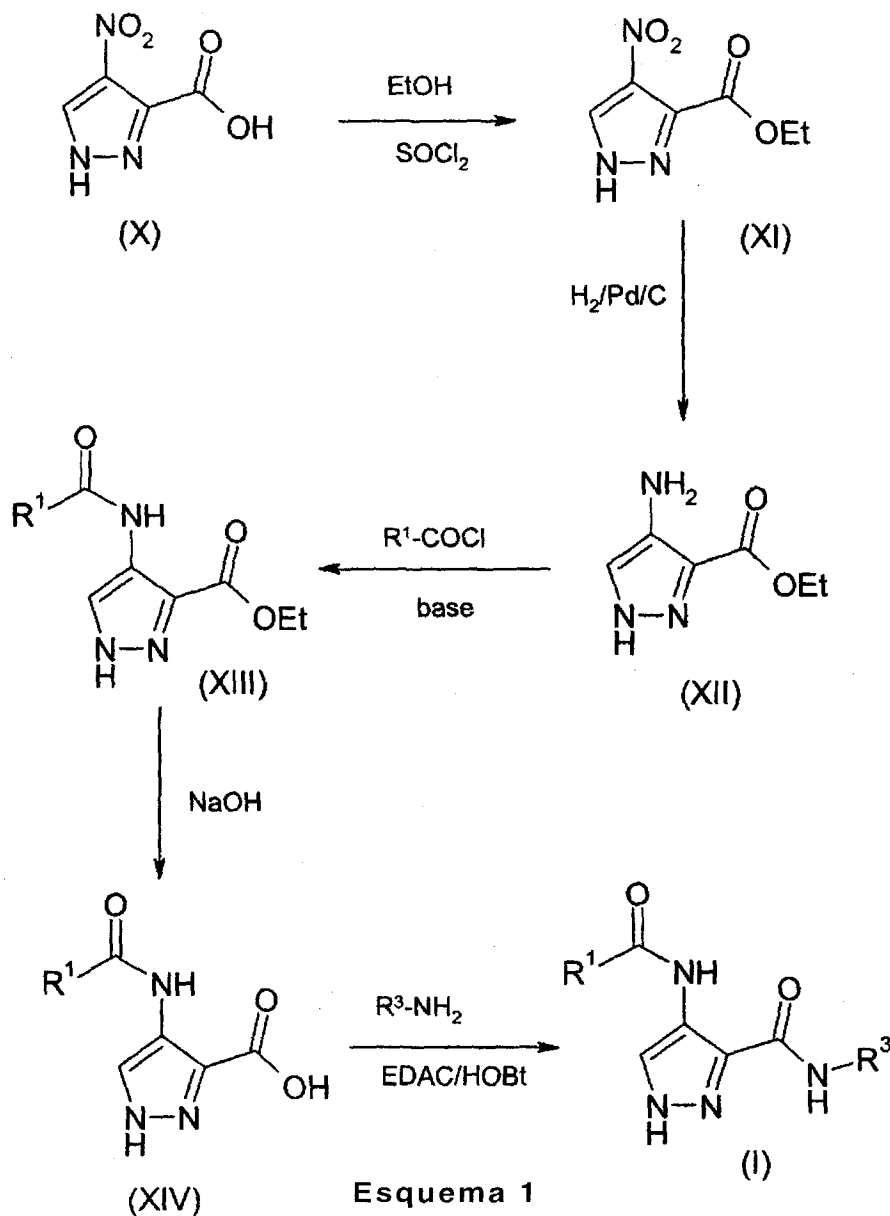
Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 1.

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 bien se puede preparar mediante la nitración del compuesto de pirazol-carboxilo 4-insustituido correspondiente.

5

10

15



20

El ácido nitro-pirazol-carboxílico (X) se convierte hasta el éster correspondiente (XI), por ejemplo el metil- ó etil-éster (de los cuales se muestra el etil-éster), mediante su reacción con el alcohol apropiado, tal como etanol, en la presencia de un catalizador ácido o cloruro de tionilo. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, utilizando el alcohol esterificante como el solvente.

25

El nitro-éster (XI) se puede reducir hasta la amina

correspondiente (XII) mediante métodos convencionales para convertir un grupo nitro hasta un grupo amino. Por consiguiente, por ejemplo, el grupo nitro se puede reducir hasta la amina mediante hidrogenación sobre un catalizador de paladio sobre carbón. La
5 reacción de hidrogenación se puede llevar a cabo en un solvente, tal como etanol, a temperatura ambiente.

La amina resultante (XII) se puede convertir hasta la amida (XIII) mediante su reacción con un cloruro de ácido de la Fórmula R^1COCl , en la presencia de una base que no interfiera, tal como
10 trietil-amina. La reacción se puede llevar a cabo alrededor de la temperatura ambiente en un solvente polar, tal como dioxano. El cloruro de ácido se puede preparar mediante el tratamiento del ácido carboxílico R^1CO_2H con cloruro de tionilo, o mediante la reacción con cloruro de oxalilo en la presencia de una cantidad catalítica de
15 dimetil-formamida, o mediante la reacción de una sal potásica del ácido con cloruro de oxalilo.

Como una alternativa a la utilización del método de cloruro de ácido descrito anteriormente, la amina (XII) se puede convertir hasta la amida (XIII) mediante su reacción con el ácido carboxílico R^1-
20 CO_2H en la presencia de reactivos de acoplamiento de amida del tipo comúnmente utilizado en la formación de enlaces peptídicos. Los ejemplos de estos reactivos incluyen 1,3-diciclo-hexil-carbodi-imida (DCC) (Sheehan y colaboradores, *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (referida en la
25 presente como EDC ó EDAC, pero también conocida en la técnica

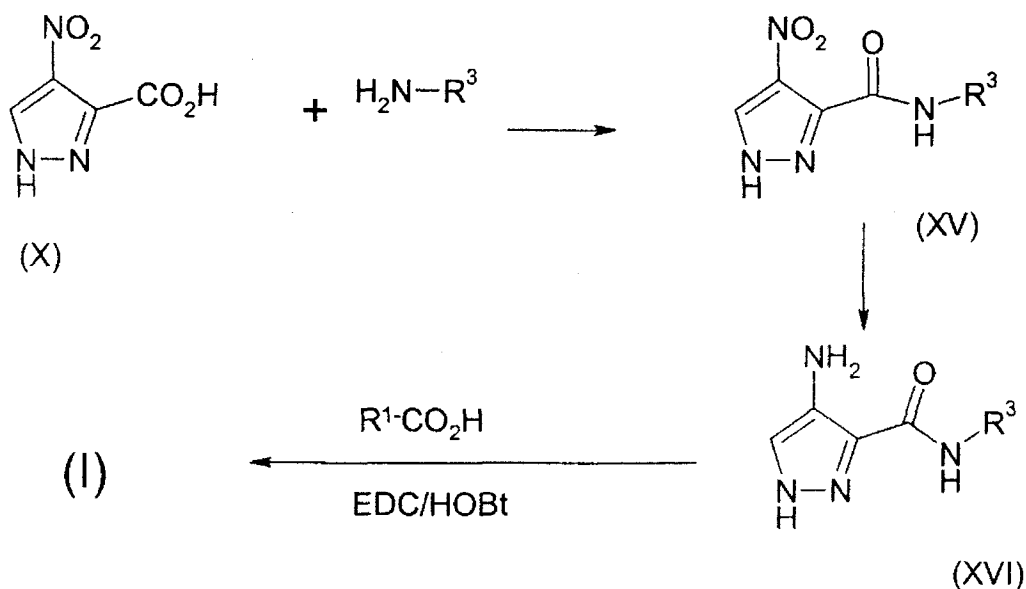
como EDCI y WSCDI) (Sheehan y colaboradores, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 2525), agentes de acoplamiento basados en uronio, tales como hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU), y agentes de acoplamiento basados en fosfonio, tales como hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris-(pirrolidino)-fosfonio (PyBOP) (Castro y colaboradores, *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 205). Los agentes de acoplamiento basados en carbodi-imida se utilizan convenientemente en combinación con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4397) ó 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt) (Konig y colaboradores, *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034). Los reactivos de acoplamiento preferidos incluyen EDC (EDAC) y DCC, en combinación con HOAt ó HOBt.

La reacción de acoplamiento normalmente se lleva a cabo en un solvente no prótico y no acuoso, tal como acetonitrilo, dioxano, sulfóxido de dimetilo, dicloro-metano, dimetil-formamida, o N-metil-pirrolidina, o en un solvente acuoso, opcionalmente junto con uno o más co-solventes miscibles. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, o, cuando los reactivos sean menos reactivos (por ejemplo, en el caso de las anilinas pobres en electrones que lleven grupos de retiro de electrones, tales como los grupos sulfonamida), a una temperatura apropiadamente elevada. La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base que no interfiera, por ejemplo, una amina terciaria, tal como trietil-amina ó N,N-di-isopropil-etil-amina.

La amida (XIII) subsecuentemente se hidroliza hasta el ácido carboxílico (XIV) mediante su tratamiento con un hidróxido de metal alcalino acuoso, tal como hidróxido de sodio. La reacción de saponificación se puede llevar a cabo utilizando un co-solvente orgánico, tal como un alcohol (por ejemplo, metanol), y la mezcla de reacción típicamente se calienta a una temperatura no extrema, por ejemplo hasta aproximadamente 50-60°C.

Entonces el ácido carboxílico (XIV) se puede convertir hasta un compuesto de la Fórmula (I) mediante su reacción con una amina R^3-NH_2 , utilizando las condiciones de formación de amida descritas anteriormente. Por lo tanto, por ejemplo, la reacción de acoplamiento de amida se puede llevar a cabo en la presencia de EDC y HOBT en un solvente polar, tal como N,N-dimetil-formamida.

Una ruta general alternativa para los compuestos de la Fórmula (I) se muestra en el Esquema 2.

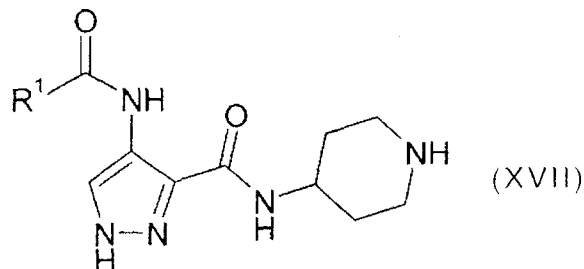


Esquema 2

En el Esquema 2, el ácido nitro-pirazol-carboxílico (X), o un derivado activado del mismo, tal como un cloruro de ácido, se hace reaccionar con la amina R^3-NH_2 , utilizando las condiciones de formación de amida descritas anteriormente, para dar la nitro-pirazol-amida (XV), la cual luego se reduce hasta el compuesto de amino correspondiente (XVI), empleando un método convencional para reducir grupos nitro, por ejemplo el método que involucra hidrogenación sobre un catalizador de Pd/C, como se describe en lo anterior.

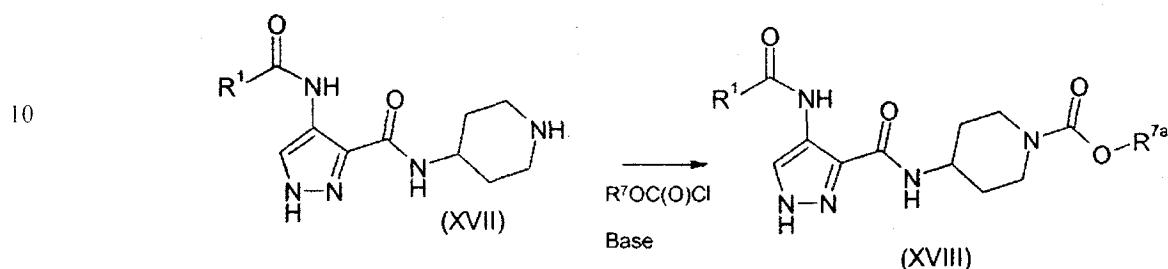
Entonces la amina (XVI) se acopla con un ácido carboxílico de la fórmula R^1-CO_2H , o un derivado activado del mismo, tal como un cloruro de ácido o anhídrido, bajo las condiciones de formación de amida descritas anteriormente en relación con el Esquema 1. Por consiguiente, por ejemplo, como una alternativa a la utilización de un cloruro de ácido, la reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en la presencia de EDAC (EDC) y HOBt, en un solvente tal como dimetil-formamida, para dar un compuesto de la Fórmula (I).

Los compuestos de la Fórmula (I), en donde R^3 es un grupo acil-piperidina, se pueden preparar mediante los métodos descritos anteriormente, o se pueden preparar a partir de un compuesto de la Fórmula (XVII):



mediante su reacción con un agente de acilación. Por consiguiente, por ejemplo, los derivados de carbamato se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (XVII) con derivado de cloroformato apropiado.

Las secuencias de reacción ilustrativas que muestran la conversión de un compuesto de la Fórmula (XVII) en derivados de carbamato de la Fórmula (I), se estipula en el Esquema 3.



Esquema 3

15 Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos en los cuales R^3 es un anillo de piperidina lleva un grupo carbamato - C(O)OR^{7a} (es decir, los compuestos de la fórmula (XVIII)) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XVII), con un cloroformato de la fórmula $\text{R}^{7a}\text{-O-C(O)-Cl}$ en un solvente polar tal como tetrahidrofurano en la presencia de una base que no interfiera tal como di-isopropil-etil-amina, normalmente a o al rededor de la temperatura ambiente. En una variación de este procedimiento, el compuesto de la fórmula (XVII) se puede hacer reaccionar con un cloroformato en el cual, el grupo R^{7a} contiene una fracción de bromoalquilo, por ejemplo un grupo bromoetilo. El bromo-alquil-

20

25

carbamato resultante, entonces, se puede hacer reaccionar con nucleófilos tales como HNR^5R^6 o metoxil-amina o metil-(metoxi)-amina, para dar un compuesto en el cual R^{7a} contiene un grupo NR^5R^6 o un grupo metoxil-amino o metil-(metoxi)-amino.

5 En una variación adicional de la ruta sintética mostrada en el Esquema 3, el compuesto de piperidina de la Fórmula (XVII) se puede hacer reaccionar con cloroformato de clorometilo, y el intermediario de cloro-metil-carbamato resultante (no mostrado) se trata con acetato de potasio, para formar el compuesto de acetoxi-
10 metil-carbamato. La reacción con acetato de potasio normalmente se lleva a cabo en un solvente polar, tal como dimetil-formamida, con calentamiento, por ejemplo hasta una temperatura elevada mayor de 100°C , por ejemplo, hasta aproximadamente 110°C . Se pueden encontrar otras variaciones sobre la ruta sintética mostrada en el
15 Esquema 3, en los Ejemplos que se encuentran más adelante.

 En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger a uno o más grupos para impedir que tenga lugar una reacción en una localización indeseable sobre la molécula. Los ejemplos de los grupos protectores, y los métodos para proteger
20 y desproteger los grupos funcionales, se pueden encontrar en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 3ª Edición; John Wiley and Sons, 1999).

 Un grupo hidroxilo se puede proteger, por ejemplo, como un éter (-OR) o como un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un éter de terbutilo; un éter de bencilo, benzhidril-(difenil-metil), ó tritil-
25

(trifenil-metilo); un éter de trimetil-sililo o de *terbutil*-dimetil-sililo; o un éster de acetilo ($-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OAc}$). Un grupo aldehído o cetona se puede proteger, por ejemplo, como un acetal ($\text{R}-\text{CH}(\text{OR})_2$) ó cetal ($\text{R}_2\text{C}(\text{OR})_2$), respectivamente, en donde el grupo carboxilo ($>\text{C}=\text{O}$) se convierte hasta un diéter ($>\text{CC}(\text{OR})_2$), mediante su reacción, por ejemplo, con un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente mediante hidrólisis utilizando un gran exceso de agua en la presencia de un ácido. Un grupo amina se puede proteger, por ejemplo, como una amida ($-\text{NRCO}-\text{R}$) o un uretano ($-\text{NRCO}-\text{OR}$), por ejemplo como: una metil-amida ($-\text{NHCO}-\text{CH}_3$); una *benciloxi*-amida ($-\text{NHCO}-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{Cbz}$); o como una *terbutoxi*-amida ($-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NH}-\text{Boc}$); una 2-*bifenil*-2-propoxi-amida ($-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{Bpoc}$), como una 9-*fluorenil*-metoxi-amida ($-\text{NH}-\text{Fmoc}$), como una 6-*nitro-veratriloxi*-amida ($-\text{NH}-\text{Nvoc}$), como una 2-*trimetil-silil-etiloxi*-amida ($-\text{NH}-\text{Teoc}$), como una 2,2,2-*triclora-etiloxi*-amida ($-\text{NH}-\text{Troc}$), como una *aliloxi*-amida ($-\text{NH}-\text{Alloc}$), o como una 2-(*fenil-sulfonil*)-etiloxi-amida ($-\text{NH}-\text{Psec}$). Otros grupos protectores para las aminas, tales como las aminas cíclicas y los grupos N-H heterocíclicos, incluyen los grupos *toluen-sulfonilo* (*tosilo*) y *metan-sulfonilo* (*mesilo*), y los grupos *bencilo*, tales como el grupo *para*-metoxi-*bencilo* (*PMB*). Un grupo de ácido carboxílico se puede proteger como un éster, por ejemplo, como: un éster de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, un éster de metilo; un éster de *terbutilo*); un éster e haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, un éster de trihaloalquilo de 1 a

7 átomos de carbono); un éster de tri-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-silil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; o un éster de arilo de 5 a 20 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-éster (por ejemplo, un éster de bencilo; un éster de nitrobencilo); o como una amida, por ejemplo como una metil-amida. Un grupo tiol se puede proteger, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un tioéter de bencilo; un éter de acetamido-metilo (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Muchos de los compuestos intermediarios descritos anteriormente son novedosos. De conformidad con lo anterior, en un aspecto adicional, la invención proporciona intermediarios químicos novedosos, por ejemplo un compuesto novedoso de la Fórmula (XIII), (XIV), (XV), (XVI), ó (XVII), en donde R¹ y R³ son como se definen en la presente.

15 Método de Purificación

Los compuestos se pueden aislar y purificar mediante un número de métodos bien conocidos por los expertos en la materia, y los ejemplos de estos métodos incluyen técnicas cromatográficas, tales como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía por evaporación instantánea), y HPLC. La LC-MS de preparación es un método estándar y efectivo utilizado para la purificación de moléculas orgánicas pequeñas, tales como los compuestos descritos en la presente. Los métodos para la cromatografía de líquidos (LC) y la espectrometría de masas (MS) se pueden variar para proporcionar una mejor separación de los materiales crudos y una mejor detección

de las muestras mediante la espectrometría de masas. La optimización del método de cromatografía de líquidos en gradiente de preparación involucrará diferentes columnas, eluyentes volátiles, y modificadores, y gradientes. Se conocen bien los métodos en la técnica para optimizar los métodos de LC-MS de preparación, y luego utilizarlos para purificar compuestos. Estos métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J. Comb. Chem.* 2004; 6(2), 159-64 y Leister W. Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J. Comb. Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Uno de estos sistemas para purificar compuestos por medio de LC-MS de preparación se describe en la sección experimental que se encuentra más adelante, aunque una persona experta en la materia apreciará que se podrían utilizar sistemas y métodos alternativos para los descritos. En particular, se podrían utilizar los métodos basados en LC de preparación en fase normal en lugar de los métodos en fase inversa descritos en la presente. La mayoría de los sistemas LC-MS de preparación utilizan LC de fase inversa y modificadores ácidos volátiles, debido a que el planteamiento es muy efectivo para la purificación de moléculas pequeñas, y debido a que los eluyentes son compatibles con la espectrometría de masas por electropulverización de iones positivos. El empleo de otras soluciones cromatográficas, por ejemplo LC en fase normal,

alternativamente fase móvil regulada, modificadores básicos, etcétera, como se ilustran en los métodos analíticos descritos anteriormente, se podrían utilizar de una manera alternativa para purificar los compuestos.

5 **Formulaciones Farmacéuticas**

Aunque es posible que el compuesto activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación), que comprenda cuando menos un compuesto activo de la invención, junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, reguladores del pH, estabilizantes, conservadores, lubricantes, u otros materiales farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en este campo, y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos; por ejemplo, agentes que reduzcan o alivien algunos de los efectos secundarios asociados con la quimioterapia. Los ejemplos particulares de estos agentes incluyen agentes anti-eméticos y agentes que prevengan o reduzcan la duración de la neutropenia asociada con quimioterapia, y que prevengan las complicaciones que se presenten por los niveles reducidos de glóbulos rojos o glóbulos blancos sanguíneos, por ejemplo eritropoietina (EPO), factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF), y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

10
15
20

Por consiguiente, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, como se definen anteriormente, y métodos para hacer una composición farmacéutica, los cuales

25

comprenden mezclar cuando menos un compuesto activo, como se define en lo anterior, junto con uno o más vehículos, excipientes, reguladores del pH, adyuvantes, estabilizantes, y otros materiales farmacéuticamente aceptables, como se describen en la presente.

5 El término "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, pertenece a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un juicio médico importante, sean adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) sin una
10 excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, de una manera conmensurada con una proporción razonable de beneficio/riesgo. Cada vehículo, excipiente, etcétera, también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

15 De conformidad con lo anterior, en un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la Fórmula (I), y subgrupos de los mismos, como se definen en la presente, en la forma de composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier
20 forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intra-vaginal, o transdérmica. Cuando se pretenden las composiciones para administración parenteral, se pueden formular para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, o para su suministro
25 directo hacia un órgano o tejido objetivo mediante inyección.

infusión, u otro medio de suministro. El suministro puede ser mediante inyección de bolo, infusión de corto plazo, o infusión de plazo más largo, y puede ser por medio de suministro pasivo o a través de la utilización de una bomba de infusión adecuada.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden contener antioxidantes, reguladores del pH, bacteriostáticos, co-solventes, mezclas de solventes orgánicos, agentes de formación de complejos
10 de ciclodextrina, agentes emulsionantes (para formar y estabilizar las formulaciones en emulsión), componentes de liposomas para formar liposomas, polímeros gelificables para formar geles poliméricos, protectores de liofilización, y combinaciones de agentes para, entre otras cosas, estabilizar al ingrediente activo en una forma soluble, y
15 hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral también pueden tomar la forma de suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes (R. G. Strickly, Solubilizing
20 Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol. 21(2) 2004, páginas 201-230).

Una molécula de fármaco que sea ionizable, se puede solubilizar hasta la concentración deseada mediante ajuste del pH, si la pK_a del fármaco está suficientemente lejos del valor de pH de la
25 formulación. El intervalo aceptable es un pH de 2 a 12 para

administración intravenosa e intramuscular, pero, subcutáneamente, el intervalo es un pH de 2.7 a 9.0. El pH de la solución se controla ya sea mediante la forma de sal del fármaco, ácidos/bases fuertes, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio, o mediante soluciones de reguladores que incluyen, pero no se limitan a, soluciones reguladores formadas de glicina, citrato, acetato, maleato, succinato, histidina, fosfato, tris-(hidroxi-metil)-amino-metano (TRIS), o carbonato.

La combinación de una solución acuosa y un solvente orgánico soluble en agua/tensoactivo (es decir, un co-solvente), con frecuencia se utiliza en formulaciones inyectables. Los solventes orgánicos solubles en agua y los tensoactivos utilizados en las formulaciones inyectables incluyen, pero no se limitan a, propilenglicol, etanol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, glicerina, dimetil-acetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidona (NMP; Pharmasolve), sulfóxido de dimetilo (DMSO), Solutol HS 15, Cremophor EL, Cremophor RH 60, y polisorbato 80. Estas formulaciones normalmente, pero no siempre, se pueden diluir antes de su inyección.

El propilenglicol, PEG 300, etanol, Cremophor EL, Cremophor RH 60, y el polisorbato 80, son los solventes miscibles en agua y tensoactivos enteramente orgánicos utilizados en las formulaciones inyectables comercialmente disponibles, y se pueden utilizar en combinaciones de unos con otros. Las formulaciones orgánicas resultantes normalmente se diluyen cuando menos dos veces antes

del bolo IV o de la infusión IV.

De una manera alternativa, se puede alcanzar una mayor solubilidad en agua a través de formación de complejos moleculares con ciclodextrinas.

5 Los liposomas son vesículas esféricas cerradas compuestas de membranas de bicapa de lípido externas y un núcleo acuoso interno, y con un diámetro total de <100 micras. Dependiendo del nivel de hidrofobicidad, los fármacos moderadamente hidrofóbicos se pueden solubilizar mediante los liposomas si el fármaco llega a encapsularse
10 o a intercalarse adentro del liposoma. Los fármacos hidrofóbicos también se pueden solubilizar mediante los liposomas si la molécula de fármaco llega a ser una parte integral de la membrana de bicapa de lípido, y en este caso, el fármaco hidrofóbico se disuelve en la porción de lípido de la bicapa de lípido. Una formulación de liposoma
15 típica contiene agua con fosfolípido a -5-20 miligramos/mililitro, un isotonicificador, un regulador de pH de 5-8, y opcionalmente colesterol.

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo en ampolletas y frascos
20 sellados, y se puede almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada), requiriendo solamente de la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de utilizarse.

La formulación farmacéutica se puede preparar mediante la
25 liofilización de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal de adición

de ácido del mismo. La liofilización se refiere al procedimiento de secado por congelación de una composición. Por consiguiente, el secado por congelación y la liofilización se utilizan en la presente como sinónimos. Un proceso típico es solubilizar el compuesto, y la formulación resultante se aclara, se filtra estéril, y se transfiere asépticamente a los recipientes apropiados para la liofilización (por ejemplo, frascos). En el caso de los frascos, se tapan parcialmente con lio-tapones. La formulación se puede enfriar hasta la congelación, y se puede someter a liofilización bajo condiciones convencionales, y luego se tapa herméticamente, formando una formulación liofila seca estable. La composición típicamente tendrá un contenido de agua residual bajo, por ejemplo menor del 5 por ciento, por ejemplo menor del 1 por ciento en peso, basándose en el peso del liofilo.

La formulación de liofilización puede contener otros excipientes, por ejemplo, agentes espesantes, agentes dispersantes, reguladores del pH, antioxidantes, conservadores, y ajustadores de tonicidad. Los reguladores del pH típicos incluyen fosfato, acetato, citrato, y glicina. Los ejemplos de los antioxidantes incluyen ácido ascórbico, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, monotioglicerol, tiourea, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, y sales de ácido etilendiaminatetra-acético. Los conservadores pueden incluir ácido benzoico y sus sales, ácido sórbico y sus sales, alquil-ésteres de ácido *para*-hidroxibenzoico, fenol, cloro-butanil, alcohol bencílico, timerosal, cloruro de benzalconio, y cloruro de cetil-piridinio. Los

reguladores mencionados anteriormente, así como dextrosa y cloruro de sodio, se pueden utilizar para el ajuste de la tonicidad, si es necesario.

En general se utilizan agentes de volumen en la tecnología de liofilización para facilitar el proceso y/o para proporcionar volumen y/o para la integridad mecánica de la torta liofilizada. Un agente de volumen significa un diluyente en partículas sólidas libremente soluble en agua que, cuando se co-liofiliza con el compuesto o la sal del mismo, proporciona una torta liofilizada físicamente estable, un proceso de secado por congelación más óptimo, y una reconstitución rápida y completa. El agente de volumen también se puede utilizar para hacer que la solución sea isotónica.

El agente de volumen soluble en agua puede ser cualquiera de los materiales sólidos inertes farmacéuticamente aceptables típicamente utilizados para la liofilización. Estos agentes de volumen incluyen, por ejemplo, azúcares, tales como glucosa, maltosa, sacarosa, y lactosa; polialcoholes, tales como sorbitol o manitol; aminoácidos, tales como glicina; polímeros, tales como polivinilpirrolidina; y polisacáridos, tales como dextrano.

La proporción del peso del agente de volumen al peso el compuesto activo normalmente está dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, por ejemplo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 1 a 2.

De una manera alternativa, se pueden proporcionar en una

forma de solución, la cual puede ser concentrada y sellada en un frasco adecuado. La esterilización de las formas de dosificación puede ser por medio de filtración, o pasando por autoclave los frascos y su contenido en etapas apropiadas del proceso de formulación. La formulación suministrada puede requerir de una dilución o preparación adicional antes del suministro, por ejemplo, una dilución en los paquetes de infusión estériles adecuados.

Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos, y tabletas estériles.

En una modalidad preferida de la invención, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración intravenosa, por ejemplo mediante inyección o infusión.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral también pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones, o emulsiones acuosas o no acuosas, estériles, farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usarse. Los ejemplos de los vehículos, diluyentes, solventes, o portadores acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboxi-metil-celulosa y mezclas adecuadas de la misma, aceites vegetales (tales como aceite de olivo), y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante la utilización de materiales de recubrimiento, tales como lecitina,

mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de las dispersiones, y mediante la utilización de tensoactivos.

Las composiciones de la presente invención también pueden contener adyuvantes, tales como conservadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes de dispersión. Se puede asegurar la prevención de la acción de los microorganismo mediante la inclusión de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede provocar mediante la inclusión de agentes que demoren la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Si un compuesto no es estable en un medio acuoso, o tiene una baja solubilidad en un medio acuoso, se puede formular como un concentrado en solventes orgánicos. Entonces el concentrado se puede diluir hasta una concentración más baja en un sistema acuoso, y puede ser suficientemente estable durante el corto período de tiempo durante la dosificación. Por consiguiente, en otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una solución no acuosa compuesta enteramente de uno o más solventes orgánicos, los cuales se pueden dosificar como estén, o más comúnmente se pueden diluir con un excipiente adecuado IV (suero, dextrosa: regulado o no regulado) antes de su administración (Solubilizing excipients in oral and injectable formulations,

Pharmaceutical Research, 21(2), 2004, páginas 201-230). Los ejemplos de los solventes y tensoactivos son propilenglicol, PEG300, PEG400, etanol, dimetil-acetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidona (NMP, Pharmasolve), glicerina, Cremophor EL, Cremophor RH60, y polisorbato. las soluciones no acuosas particulares se componen del 70 al 80 por ciento de propilenglicol, y del 20 al 30 por ciento de etanol. Una solución no acuosa particular se compone del 70 por ciento de propilenglicol, y el 30 por ciento de etanol. Otra es del 80 por ciento de propilenglicol, y el 20 por ciento de etanol. Normalmente, estos solventes se utilizan en combinación, y usualmente se diluyen cuando menos dos veces antes del bolo IV ó de la infusión IV. Las cantidades típicas para las formulaciones del bolo IV son aproximadamente el 50 por ciento para glicerina, propilenglicol, PEG300, PEG400, y aproximadamente el 20 por ciento para etanol. Las cantidades típicas para las formulaciones de infusión IV son aproximadamente el 15 por ciento para glicerina, el 3 por ciento para dimetil-acetamida, y aproximadamente el 10 por ciento para propilenglicol, PEG300, PEG400, y etanol.

En una modalidad preferida de la invención, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración intravenosa, por ejemplo mediante inyección o infusión. Para la administración intravenosa, la solución se puede dosificar como esté, o se puede inyectar en una bolsa para infusión (que contenga un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como suero al 0.9 por ciento o dextrosa al 5 por ciento), antes de su administración.

En otra modalidad preferida, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para su administración subcutánea (s.c.).

Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para administración oral incluyen tabletas, cápsulas, caplets, píldoras, grageas, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, tabletas sublinguales, obleas o parches, y parches bucales.

Las composiciones farmacéuticas que contengan a los 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, EUA.

Por consiguiente, las composiciones de tabletas pueden contener una dosificación unitaria del compuesto activo, junto con un diluyente o vehículo inerte, tal como un azúcar o un alcohol de azúcar, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbitol, o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar, tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o derivado de la misma, tal como metil-celulosa, etil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, y almidones, tales como almidón de maíz. Las tabletas también pueden contener ingredientes convencionales, tales como agentes aglutinantes y de granulación, tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo, polímeros reticulados hinchables, tales como carboxi-metil-celulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservadores (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes reguladores

del pH (por ejemplo, reguladores de fosfato o citrato), y agentes efervescentes, tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Estos excipientes son bien conocidos y no necesitan discutirse con detalle en la presente.

5 Las formulaciones de cápsulas pueden ser de la variedad de gelatina dura o de gelatina blanda, y pueden contener al componente activo en una forma sólida, semi-sólida, o líquida. Las cápsulas de gelatina se pueden formar de gelatina animal, o de sus equivalentes sintéticos o derivados de plantas.

10 Las formas de dosificación sólida (por ejemplo, tabletas, cápsulas, etcétera) pueden estar recubiertas o no recubiertas, pero típicamente tienen un recubrimiento, por ejemplo un recubrimiento de película protectora (por ejemplo, una cera o barniz), o un recubrimiento de control de liberación. El recubrimiento (por ejemplo,
15 un polímero de tipo Eudragit^{MR}) se puede diseñar para liberar el componente activo en una localización deseada dentro del tracto gastrointestinal. Por consiguiente, el recubrimiento se puede seleccionar de tal manera que se degrade bajo ciertas condiciones de pH adentro del tracto gastrointestinal, liberando de esta manera
20 selectivamente el compuesto en el estómago o en el íleo o en el duodeno.

En lugar de, o en adición a, un recubrimiento, el fármaco se puede presentar en una matriz sólida que comprenda un agente de control de liberación, por ejemplo un agente de demora de liberación
25 que se pueda adaptar para liberar selectivamente el compuesto bajo

condiciones de actividad o alcalinidad variables en el tracto gastrointestinal. De una manera alternativa, el material de matriz o el recubrimiento retardador de liberación, puede tomar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo, un polímero de anhídrido maleico), el cual se erosione de una manera sustancialmente continua a medida que pase la forma de dosificación a través del tracto gastrointestinal. Como una alternativa adicional, el compuesto activo se puede formular en un sistema de suministro que proporcione un control osmótico de la liberación del compuesto. Las formulaciones de liberación osmótica y otras formulaciones de liberación demorada o de liberación sostenida se pueden preparar de acuerdo con los métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 95 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 90 por ciento de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, por ejemplo, pueden estar en una forma de dosis unitaria, tal como en la forma de ampolletas, frascos, supositorios, grageas, tabletas, o cápsulas.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener mediante la combinación del ingrediente activo con vehículos sólidos, si se desea se granula una mezcla resultante, y se procesa la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición

de excipientes apropiados, en tabletas, núcleos de grageas, o cápsulas. También es posible que se incorporen en portadores de plástico que permitan que los ingredientes activos se difundan o se liberen en cantidades medidas.

5 Los compuestos de la invención también se pueden formular como dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas son fases dispersas extremadamente finas y homogéneas de dos o más sólidos. Las soluciones sólidas (sistemas molecularmente dispersos), un tipo de dispersión sólida, son bien conocidas para utilizarse en la
10 tecnología farmacéutica (ver Chiou y Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, 60, 1281-1300 (1971)), y son útiles para aumentar las velocidades de disolución y aumentar la biodisponibilidad de los fármacos pobremente solubles en agua.

Las dispersiones sólidas de fármacos se producen en general
15 mediante métodos de fusión o de evaporación de solvente. Para el procesamiento por fusión, los materiales (excipientes), que normalmente son semisólidos y de una naturaleza cerosa, se calientan para causar la fusión y disolución de la sustancia de fármaco, seguido por endurecimiento mediante enfriamiento a
20 temperaturas muy bajas. Luego la dispersión sólida se puede pulverizar, tamizar, mezclar con excipientes, y encapsular en cápsulas de gelatina dura, o comprimir en tabletas. De una manera alternativa, el uso de portadores de actividad superficial y de auto-emulsión, permite la encapsulación de las dispersiones sólidas
25 directamente en cápsulas de gelatina dura como fusiones. Se forman

tapones sólidos adentro de las cápsulas cuando se entrían las fusiones a temperatura ambiente.

También se pueden fabricar soluciones sólidas mediante la disolución del fármaco y el excipiente requerido, ya sea en una solución acuosa, o bien en un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable, seguido por la remoción del solvente, utilizando un método farmacéuticamente aceptable, tal como secado por pulverización. El sólido resultante se puede dimensionar en partículas, si se requiere, opcionalmente mezclar con excipientes, y hacerse en tabletas o bien llenarse en cápsulas.

Un auxiliar polimérico particularmente adecuado para producir estas dispersiones sólidas o soluciones sólidas, es polivinil-pirrolidona (PVP).

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una solución sólida sustancialmente amorfa, comprendiendo esta solución:

(a) un compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo el compuesto del Ejemplo 1; y

(b) un polímero seleccionado a partir del grupo que consiste en:

polivinil-pirrolidona (povidona), polivinil-pirrolidona reticulada (crospovidona), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polióxido de etileno, gelatina, poliácido acrílico reticulado (carbómero), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico,

copolímero de metacrilato, y sales solubles en agua, tales como sales de sodio y de amonio de los copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y alginato de propilenglicol;

5 en donde la proporción de este compuesto al polímero es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:6, por ejemplo una proporción de 1:3, secada por pulverización a partir de una mezcla de uno de cloroformo o diclorometano, y uno de metanol o etanol, de preferencia diclorometano/etanol, en una proporción de 1:1.

10 Esta invención también proporciona formas de dosificación sólida que comprenden a la solución sólida descrita anteriormente. Las formas de dosificación sólida incluyen tabletas, cápsulas, y tabletas masticables. Se pueden mezclar los excipientes conocidos con la solución sólida para proporcionar la forma de dosificación deseada. Por ejemplo, una cápsula puede contener la solución sólida
15 mezclada con (a) un desintegrante y un lubricante, o (b) un desintegrante, un lubricante, y un tensoactivo. Una tableta puede contener a la solución sólida mezclada con cuando menos un desintegrante, un lubricante, un tensoactivo, y un derrapante. La
20 tableta masticable puede contener a la solución sólida mezclada con un agente de volumen, un lubricante, y si se desea un agente edulcorante adicional (tal como un edulcorante artificial), y saborizantes adecuados.

25 Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar a un paciente en "paquetes para el paciente" que contengan un curso

entero de tratamiento en un solo paquete, usualmente un paquete de ampolla. Los paquetes para el paciente tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, en donde un farmacéutico divide el suministro de un paciente de un producto farmacéutico a partir de un suministro a granel, en que el paciente siempre tiene acceso al inserto del paquete contenido en el paquete para el paciente, el cual normalmente falta en las prescripciones para los pacientes. La inclusión de un inserto en el paquete ha demostrado mejorar el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico.

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

Las composiciones para administración parenteral normalmente se presentan como soluciones acuosas u oleosas estériles, o como suspensiones finas, o se pueden proporcionar en una forma de polvo estéril finamente dividido para formarse extemporáneamente con agua estéril para inyección.

Los ejemplos de las formulaciones para administración rectal o intra-vaginal incluyen pesarios y supositorios, los cuales, por ejemplo, se pueden formar a partir de un material moldeable configurado o ceroso que contenga al compuesto activo.

Las composiciones para administración mediante inhalación pueden tomar la forma de composiciones en polvo inhalables o rocíos líquidos o en polvo, y se pueden administrar en una forma

estándar utilizando dispositivos de inhaladores de polvo o dispositivos de dosificación de aerosol. Estos dispositivos son bien conocidos. Para la administración mediante inhalación, las formulaciones en polvo normalmente comprenden al compuesto activo junto con un diluyente en polvo sólido inerte, tal como lactosa.

Los compuestos de la Fórmula (I) generalmente se presentarán en una forma de dosificación unitaria, y como tales, típicamente contendrán suficiente compuesto para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener desde 1 nanogramo hasta 2 gramos de ingrediente activo, por ejemplo desde 1 nanogramo hasta 2 miligramos de ingrediente activo. Dentro de este intervalo, los sub-intervalos particulares del compuesto son de 0.1 miligramos 2 gramos de ingrediente activo (más usualmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo de 50 miligramos a 500 miligramos), o de 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo, de 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo de 0.1 miligramos a 2 miligramos de ingrediente activo).

Para las composiciones orales, una forma de dosificación unitaria puede contener desde 1 miligramo hasta 2 gramos, más típicamente desde 10 miligramos hasta 1 gramo, por ejemplo de 50 miligramos a 1 gramo, por ejemplo de 100 miligramos a 1 gramo del compuesto activo.

El compuesto activo se administrará a un paciente que lo necesite (por ejemplo, un paciente humano o animal), en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

142

Métodos de Tratamiento

Se prevé que los compuestos de la Fórmula (I), y los subgrupos definidos en la presente, serán útiles en la profilaxis o en el tratamiento de un rango de estados de enfermedad o condiciones mediadas por las cinasas dependientes de ciclina y la cinasa-3 de sintasa de glicógeno. Los ejemplos de estos estados de enfermedad y condiciones se estipulan anteriormente.

Los compuestos se administran en general a un sujeto que necesite dicha administración, por ejemplo un paciente humano o animal, de preferencia un ser humano.

Los compuestos normalmente se administrarán en cantidades que sean terapéuticamente o profilácticamente útiles, y que en general sean no tóxicos. Sin embargo, en ciertas situaciones (por ejemplo, en el caso de las enfermedades amenazantes de la vida), los beneficios de administrar un compuesto de la Fórmula (I) pueden superar a los inconvenientes de cualesquiera efectos tóxicos o efectos secundarios, en cuyo caso, se puede considerar deseable administrar los compuestos en cantidades que estén asociadas con un grado de toxicidad.

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

Una dosis diaria típica del compuesto de la Fórmula (I) puede

141

estar en el intervalo de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más típicamente de 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal, y más usualmente de 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo (por ejemplo, de 10 nanogramos a 10 miligramos, y más típicamente de 1 microgramo por kilogramo a 20 miligramos por kilogramo, por ejemplo de 1 microgramo a 10 miligramos por kilogramo) por kilogramo de peso corporal, aunque se pueden administrar dosis más altas o más bajas cuando se requieran. El compuesto de la Fórmula (I) se puede administrar sobre una base diaria, o sobre una base repetida cada 2, ó 3, ó 4, ó 5, ó 6, ó 7, ó 10, ó 14, ó 21, ó 28 días, por ejemplo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente en un rango de dosis, por ejemplo de 1 a 1500 miligramos, de 2 a 800 miligramos, ó de 5 a 500 miligramos, por ejemplo de 2 a 200 miligramos o de 10 a 1,000 miligramos, incluyendo los ejemplos particulares de dosis 10, 20, 50, y 80 miligramos. El compuesto se puede administrar una vez o más de una vez cada día. El compuesto se puede administrar continuamente (es decir, se toma cada día sin que se interrumpa la duración del régimen de tratamiento). De una manera alternativa, el compuesto se puede administrar de una forma intermitente (es decir, se puede tomar continuamente durante un período dado, tal como una semana, luego se interrumpe durante un período tal como una semana, y después se toma continuamente durante otro período, tal como una semana, y así sucesivamente a través de la duración del régimen de tratamiento). Los ejemplos de

los regímenes de tratamiento que involucran la administración intermitente incluyen los regímenes en donde la administración es en ciclos de una semana sí, y una semana no; o dos semanas sí, y una semana no; o tres semanas sí, y una semana no; o dos semanas sí, y dos semanas no; o cuatro semanas sí, y dos semanas no; o una semana sí, y tres semanas no - para uno o más ciclos, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 o más ciclos.

Un ejemplo de una dosificación para la administración intravenosa para una persona de 60 kilogramos comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la presente, en una dosificación inicial de 4.5 a 10.8 miligramos/60 kilogramos/ día (equivalente a 75-180 microgramos/kilogramo/día), y subsecuentemente en una dosis eficaz de 44 a 97 miligramos/60 kilogramos/día (equivalente a de 0.7 a 1.6 miligramos/kilogramo/día), o en una dosis eficaz de 72 a 274 miligramos/60 kilogramos/día (equivalente a de 1.2 a 4.6 miligramos/kilogramo/día), aunque se pueden administrar dosis más altas o mas bajas cuando se requieran. La dosis en miligramos/kilogramo se escalaría prorrateada para cualquier peso corporal dado.

En un programa de dosificación particular, a un paciente se le dará una infusión de un compuesto de la Fórmula (I) durante períodos de 1 hora diariamente por hasta 10 días, en particular hasta 5 días durante una semana, y se repetirá el tratamiento a un intervalo deseado, tal como de 2 a 4 semanas, en particular cada 3 semanas.

De una manera más particular, a un paciente se le puede dar una infusión de un compuesto de la Fórmula (I) durante períodos de 1 hora diariamente por 5 días, y se repite el tratamiento cada tres semanas.

5 En otro programa de dosificación particular, a un paciente se le da una infusión durante 30 minutos a 1 hora, seguida por infusiones de mantenimiento de duración variable, por ejemplo de 1 a 5 horas, por ejemplo 3 horas.

10 En un programa de dosificación particular adicional, a un paciente se le da una infusión continua durante un período de 12 horas a 5 días, y en particular una infusión continua de 24 horas a 72 horas.

15 Sin embargo, finalmente, la cantidad del compuesto administrado y el tipo de composición utilizada serán conmensurados con la naturaleza de la enfermedad o condición fisiológica que se esté tratando, y estarán a la discreción del médico.

20 Los compuestos de la Fórmula (I), y los subgrupos definidos en la presente, se pueden administrar como el único agente terapéutico, o se pueden administrar en una terapia de combinación con uno o más compuestos diferentes para el tratamiento de un estado de enfermedad particular, por ejemplo una enfermedad neoplástica, tal como un cáncer, como se define anteriormente en la presente. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos o terapias que se pueden administrar o utilizar junto (ya sea de una manera concurrente o a diferentes intervalos de tiempo) con los compuestos de la invención

25

146

incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de topoisomerasa, agentes alquilantes, antimetabolitos, enlazantes de ADN, inhibidores de microtúbulos (agentes de dirección a la tubulina), anticuerpos monoclonales, e inhibidores de transducción de señales, siendo los
5 ejemplos particulares la cisplatina, ciclofosfamida, doxorubicina, irinotecano, fludarabina, 5FU, taxanos, mitomicina C, y radioterapia.

Para el caso de los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina combinados con otras terapias, los dos o más tratamientos se pueden dar en programas de dosis individualmente variables y por
10 vías diferentes.

Cuando el compuesto de la Fórmula (I) se administra en una terapia de combinación con 1, 2, 3, 4, ó más agentes terapéuticos diferentes (de preferencia 1 ó 2, más preferiblemente 1), los compuestos se pueden administrar de una manera simultánea o en
15 secuencia. Cuando se administran en secuencia, se pueden administrar a intervalos estrechamente espaciados (por ejemplo, durante un período de 5 a 10 minutos), o a intervalos más largos (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, ó más horas de separación, o inclusive períodos más largos de separación cuando se requiera), siendo el
20 régimen de dosificación preciso conmensurado con las propiedades de los agentes terapéuticos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en conjunto con tratamiento no quimioterapéuticos, tales como radioterapia, terapia fotodinámica, terapia genética; cirugía, y dietas controladas.
25

145

Para utilizarse en la terapia de combinación con otro agente quimioterapéutico, el compuesto de la Fórmula (I), y 1, 2, 3, 4, ó más agentes terapéuticos diferentes, por ejemplo, se pueden formular juntos en una forma de dosificación que contenga 2, 3, 4, ó más
5 agentes terapéuticos. En una alternativa, los agentes terapéuticos individuales se pueden formular por separado, y se pueden presentar juntos en la forma de un estuche terapéutico, opcionalmente con instrucciones para su uso.

Una persona experta en la materia sabría, a través de su
10 conocimiento general común, los regímenes de dosificación y las terapias de combinación a utilizar.

Métodos de Diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto de la Fórmula (I), se puede rastrear a un paciente para determinar si una enfermedad o
15 condición de la que esté o pueda estar sufriendo el paciente, es una que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra las cinasas dependientes de ciclina.

Por ejemplo, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente, para determinar si una condición o enfermedad, tal
20 como cáncer, que esté o pueda estar sufriendo el paciente, es una que se caracterice por una anomalía genética o una expresión de proteína anormal que conduzca a una sobre-activación de las cinasas dependientes de ciclina, o a la sensibilización de una senda para la actividad normal de la cinasa dependiente de ciclina. Los
25 ejemplos de estas anomalías que dan como resultado la

activación o sensibilización de la señal de CDK2 incluyen el aumento de ciclina E (Harvell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; *J. Biol. Chem.* 2004 26 de marzo; 279(13):12695-705), o la pérdida de p21 ó p27, o la presencia de variantes de CDC4 (Rajagolapan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; *Nature*. 4 de marzo de 2004; 428(6978):77-81). Los tumores con mutantes de CDC4 ó en aumento, en particular con sobre-expresión, de ciclina E, o pérdida de p21 ó p27, pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina. El término "aumento" incluye la expresión elevada o sobre-expresión, incluyendo la amplificación genética (es decir, múltiples copias de genes) y la expresión incrementada mediante un efecto de transcripción, e hiperactividad y activación, incluyendo activación por mutaciones.

Por consiguiente, el paciente se puede someter a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico del aumento de ciclina E, o de la pérdida de p21 ó p27, o de la presencia de variantes de CDC4. El término "diagnóstico" incluye el rastreo. Mediante marcador, incluimos a los marcadores genéticos incluyendo, por ejemplo, la medición de la composición del ADN para identificar las mutaciones de CD4. El término "marcador" también incluye a los marcadores que son característicos del aumento de ciclina E, incluyendo la actividad enzimática, los niveles de enzimas, el estado enzimático (por ejemplo, fosforilado o no), y los niveles de ARNm de las proteínas anteriormente mencionadas. Los tumores con

141

aumento de ciclina E, o pérdida de p21 ó p27, pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina. Los tumores se pueden rastrear preferencialmente para el aumento de ciclina E, o la pérdida de p21 ó p27, antes del tratamiento. Por consiguiente, el paciente se puede someter a una prueba de diagnóstico con el fin de detectar un marcado característico del aumento de ciclina E, o de la pérdida de p21 ó p27.

Las pruebas de diagnóstico normalmente se conducen sobre una muestra biológica seleccionada a partir de muestras de biopsia del tumor, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales alojadas), biopsias de heces, esputo, análisis de cromosomas, fluido pleural, fluido peritoneal, u orina.

Se ha encontrado, Rajagopalan y colaboradores (*Nature*. 4 de marzo de 2004; 428(6978):77-81), que había mutaciones presentes en CDC4 (también conocido como Fbw7 ó Archipiélago) en los cánceres colo-rectales humanos y en los cánceres endometriales (Spruck y colaboradores, *Cancer Res*. 15 de agosto de 2002; 62(16):4535-9). La identificación de un individuo que lleve una mutación en CDC4, puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para el tratamiento con un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina. Los tumores se pueden rastrear preferencialmente para determinar la presencia de una variante de CDC4 antes del tratamiento. El proceso de rastreo normalmente involucrará la secuenciación directa, el análisis de microarreglos de oligonucleótidos, o un anticuerpo específico del mutante.

148

Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y aumento de proteína son bien conocidas por una persona experta en la materia. Los métodos de rastreo podrían incluir, pero no se limitan a, métodos convencionales, tales como reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), o hibridación *in situ*.

En el rastreo mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, se evalúa el nivel de ARNm en el tumor, mediante la creación de una copia de ADNc del ARNm, seguida por amplificación del ADNc mediante reacción en cadena de la polimerasa. Los métodos de amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa, la selección de cebadores, y las condiciones para la amplificación, son conocidos por una persona experta en este campo. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y la reacción en cadena de la polimerasa se llevan a cabo mediante métodos convencionales, como se describen, por ejemplo, en Ausubel, F. M. y colaboradores, Editores, *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc., ó Innis, M. A. y colaboradores, editores, *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, 1990, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que involucran técnicas de ácidos nucleicos también se describen en Sambrook y colaboradores, 2001, 3ª Edición, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. De una manera alternativa, se puede utilizar un estuche de diagnóstico comercialmente disponible para reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (por ejemplo,

Roche Molecular Biochemicals), o la metodología estipulada en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659; 5,272,057; 5,882,864, y 6,218,529, e incorporadas a la presente como referencia.

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

En términos generales, la hibridación *in situ* comprende los siguientes pasos principales: (1) fijación del tejido que se vaya a
10 analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico objetivo, y para reducir el enlace no específico; (3) la hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos al ácido nucleico de la estructura biológica o tejido; (4) los lavados posteriores a la hibridación para remover los fragmentos de
15 ácidos nucleicos no enlazados en la hibridación, y (5) la detección de los fragmentos de ácidos nucleicos hibridados. Las sondas utilizadas en estas aplicaciones normalmente se marcan, por ejemplo, con radioisótopos o reporteros fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100, ó
20 200 nucleótidos, a aproximadamente 1,000 ó más nucleótidos, para hacer posible una hibridación específica con los ácidos nucleicos objetivos bajo condiciones restrictivas. Los métodos convencionales para llevar a cabo el FISH se describen en Ausubel, F. M. y colaboradores, *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons, Inc. y Fluorescence In Situ Hybridization:
25

Technical Overview by John M. S. Barlett en Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, Segunda Edición; ISBN: 1-59259-706-2; marzo de 2004, páginas 077-088; Serie: Methods in Molecular Medicine.

5 De una manera alternativa, los productos de proteína expresados a partir de los ARNms se pueden ensayar mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, Western blot, electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS bidimensional, ELISA, citometría de flujo, 10 y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos del sitio. La persona experta reconocerá que todas estas técnicas bien conocidas para la detección del aumento de ciclina E, o de la pérdida de p21 ó p27, o para la detección de 15 variantes de CDC4, podrían ser aplicables en el presente caso.

Por consiguiente, todas estas técnicas se podrían utilizar también para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con los compuestos de la invención.

Los tumores con mutantes de CDC4 o con aumento, en particular sobre-expresión, de ciclina E, o pérdida de p21 ó p27, 20 pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina. Los tumores se pueden rastrear preferencialmente para determinar el aumento, en particular la sobre-expresión, de ciclina E (Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; *J. Biol. Chem.* 26 de marzo de 2004; 279(13):12659- 25

705), o pérdida de p21 ó p27, o para determinar las variantes de CDC4 antes del tratamiento (Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; *Nature*. 4 de marzo de 2004; 428(6978):77-81).

5 Los pacientes con linfoma de células de manto (MCL) se podrían seleccionar para el tratamiento con un compuesto de la invención, utilizando las pruebas de diagnóstico ilustradas en la presente. MCL es una entidad clinicopatológico distinta del linfoma que no es de Hodgkin, caracterizada por la proliferación de linfocitos
10 de tamaño pequeño a mediano, con la co-expresión de CDC5 y CDC20, un cuadro clínico agresivo e incurable, y la translocación frecuente de t(11;14)(q13;q32). La sobre-expresión del ARNm de la ciclina D1, encontrada en el linfoma de células de manto (MCL), es un marcador de diagnóstico crítico. Yatabe y colaboradores (*Blood*. 1
15 de abril de 2000; 95(7):2253-61) propusieron que se debería incluir la positividad de la ciclina D1 como uno de los criterios estándares para MCL, y que se debe explorar terapias innovadoras para esta enfermedad incurable con base en los nuevos criterios. Jones y colaboradores (*J. Mol. Diagn.*, mayo de 2004; 6(2):84-9)
20 desarrollaron un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa, en tiempo real, para la expresión de ciclina D1 (CCND1), para ayudar en el diagnóstico del linfoma de células de manto (MCL). Howe y colaboradores (*Clin. Chem.* enero de 2004; 50(1):80-7) utilizaron reacción en cadena de la polimerasa
25 con transcriptasa inversa cuantitativa, en tiempo real, para evaluar la

expresión del ARNm de la ciclina D1, y encontraron que la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa para el ARNm de la ciclina D1 normalizada para el ARNm de CD19, se puede utilizar en el diagnóstico de MCL en sangre, médula ósea, y tejido. De una manera alternativa, los pacientes con cáncer de mama se podrían seleccionar para el tratamiento con un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina, utilizando las pruebas de diagnóstico ilustradas anteriormente. Las células tumorales comúnmente sobre-expresan la ciclina E, y se ha demostrado que la ciclina E se sobre-expresa en el cáncer de mama (Harwell y colaboradores, *Cancer Res*, 2000, 60, 481-489). Por consiguiente, el cáncer de mama se puede tratar en particular con un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina, como se proporcionan en la presente.

Uso Antifúngico

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de los compuestos de la Fórmula (I), y subgrupos de los mismos como se definen en la presente, como agentes antifúngicos.

Los compuestos de la Fórmula (I), y los subgrupos de los mismos, como se definen en la presente, se pueden utilizar en medicina animal (por ejemplo, en el tratamiento de mamíferos, tales como seres humanos), o en el tratamiento de plantas (por ejemplo, en agricultura y horticultura), o como agentes antifúngicos en general, por ejemplo como conservadores y desinfectantes.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I), y subgrupos del mismo como se definen en la

153

presente, para utilizarse en la profilaxis o el tratamiento de una infección fúngica en un mamífero, tal como un ser humano.

También se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), y subgrupos del mismo, como se definen en la presente, para la fabricación de un medicamento para utilizarse en la profilaxis o el tratamiento de una infección fúngica en un mamífero, tal como un ser humano.

Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar a pacientes humanos que sufran de, o que estén en riesgo de infección por, infecciones fúngicas tópicas causadas por, entre otros organismos, especies de *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum*, ó *Epidermophyton*, o en infecciones mucosas causadas por *Candida Albicans* (por ejemplo, candidiasis thrush y vaginal). Los compuestos de la invención también se pueden administrar para el tratamiento o la profilaxis de infecciones fúngicas sistémicas causadas, por ejemplo, por *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* ó *Blastomyces*.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición antifúngica para uso agrícola (incluyen hortícola), la cual comprende un compuesto de la Fórmula (I), y subgrupos del mismo, como se definen en la presente, junto con un diluyente o vehículo agrícolamente aceptable.

La invención proporciona además un método para el tratamiento de un animal (incluyendo un mamífero, tal como un ser

154

humano), una planta o una semilla, que tenga una infección fúngica, el cual comprende tratar a este animal, planta, o semilla, o al lugar de esta planta o semilla, con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), y subgrupos del mismo, como se definen en la presente.

La invención también proporciona un método para el tratamiento de una infección fúngica en una planta o semilla, el cual comprende tratar la planta o la semilla con una cantidad antifúngicamente efectiva de una composición fungicida que contenga un compuesto de la Fórmula (I), y subgrupos del mismo, como se definen en la presente.

Se pueden utilizar ensayos de rastreo diferencial para seleccionar los compuestos de la presente invención con una especificidad para las enzimas de cinasa dependiente de ciclina no humanas. Los compuestos que actúen específicamente sobre las enzimas de cinasa dependiente de ciclina de los patógenos eucarióticos se pueden utilizar como agentes antifúngicos o antiparasitarios. Se pueden utilizar inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina de *Candida*, CKSI, en el tratamiento de candidiasis. Los agentes antifúngicos se pueden utilizar contra infecciones del tipo definido anteriormente en la presente, o contra infección oportunistas que se presentan comúnmente en los pacientes debilitados e inmunosuprimidos, tales como los pacientes con leucemias y linfomas, las personas que estén recibiendo terapia inmunosupresora, y los pacientes con condiciones de predisposición.

tales como diabetes mellitus o SIDA, así como para los pacientes no inmunosuprimidos.

Se pueden emplear los ensayos descritos en la técnica para rastrear los agentes que puedan ser útiles para inhibir cuando menos un hongo implicado en micosis, tal como candidiasis, aspergilosis, mucormicosis, blastomicosis, geotricosis, criptococcosis, cromoblastomicosis, coccidioidomicosis, conidiosporosis, histoplasmosis, maduromicosis, rinosporidosis, nocardiosis, para-actinomicosis, penicilosis, monoliásis, o esporotricosis. Los ensayos de rastreo diferencial se pueden utilizar para identificar los agentes antifúngicos que puedan tener un valor terapéutico en el tratamiento de aspergilosis, haciendo uso de los genes de cinasa dependiente de ciclina clonados a partir de levadura, tales como *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, ó *Aspergillus terreus*, o en donde la infección micótica sea mucormicosis, en ensayo de cinasa dependiente de ciclina se puede derivar de levadura, tal como *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus oryzae*, *Absidia corymbifera*, *Absidia ramosa*, ó *Mucorpusillus*. Las fuentes de otras enzimas de cinasa dependiente de ciclina incluyen al patógeno *Pneumocystis carinii*.

A manera de ejemplo, se puede llevar a cabo la evaluación *in vitro* de la actividad antifúngica de los compuestos, mediante la determinación de la concentración inhibidora mínima (M.I.C.), que es la concentración de los compuestos de prueba, en un medio adecuado, en donde no se presente el crecimiento del

microorganismo particular. En la práctica, una serie de placas de ágar, cada una teniendo al compuesto de prueba incorporado en una concentración particular, se inoculan con un cultivo estándar, por ejemplo, de *Candida albicans*, y luego se incuba cada placa durante un período apropiado a 37°C. Entonces se examinan las placas para determinar la presencia o ausencia de crecimiento del hongo, y se anota el valor de concentración inhibidora mínima apropiado. De una manera alternativa, se puede llevar a cabo un ensayo de turbidez en cultivos líquidos, y se puede encontrar un protocolo que ilustra un ejemplo de este ensayo en los ejemplos que se encuentran más adelante.

La evaluación *in vivo* de los compuestos se puede llevar a cabo en una serie de niveles de dosis mediante inyección intraperitoneal o intravenosa, o mediante administración oral, a ratones que se han inoculado con un hongo, por ejemplo una cepa de *Candida albicans* o *Aspergillus flavus*. La actividad de los compuestos se puede evaluar mediante el monitoreo del crecimiento de la infección fúngica en grupos de ratones tratados y no tratados (mediante histología, o recuperando los hongos de la infección). La actividad se puede medir en términos del nivel de dosis en el cual el compuesto proporciona una protección del 50 por ciento contra el efecto letal de la infección (PD₅₀).

Para uso antifúngico humano, los compuestos de la Fórmula (I), y los subgrupos de los mismos, como se definen en la presente, se pueden administrar solos o mezclados con un vehículo

farmacéutico seleccionado de acuerdo con la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica convencional. Por consiguiente, por ejemplo, se pueden administrar oralmente, parenteralmente, intravenosamente, intramuscularmente, o subcutáneamente, por medio de las formulaciones descritas anteriormente, en la sección con el encabezado de "Formulaciones Farmacéuticas".

Para la administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diaria de los compuestos antifúngicos de la invención puede ser de 0.01 a 10 miligramos/kilogramo (en dosis divididas), dependiendo, entre otras cosas, de la potencia de los compuestos cuando se administren ya sea por la vía oral o parenteral. Las tabletas o cápsulas de los compuestos pueden contener, por ejemplo, de 5 miligramos a 0.5 gramos del compuesto activo, para administrarse individualmente, o dos o más en un tiempo apropiado. El médico, en cualquier caso, determinará la dosificación real (cantidad efectiva) que será más adecuada para un paciente individual, y variará con la edad, el peso, y la respuesta del paciente particular.

De una manera alternativa, los compuestos antifúngicos 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 polvo. Por ejemplo, se pueden incorporar en una crema consistente en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida; o se pueden incorporar, en una concentración de entre el 1 y el 10 por ciento, en un ungüento consistente en una cera

blanca o en una base de parafina blanda y blanca, junto con los estabilizantes y conservadores que puedan ser requeridos.

En adición a los usos terapéuticos descritos anteriormente, los agentes antifúngicos desarrollados con estos ensayos de rastreo diferencial, se pueden utilizar, por ejemplo, como conservadores en materiales alimenticios, suplementos alimenticios para promover la ganancia de peso en el ganado, o en formulaciones desinfectantes para el tratamiento de materia no viva, por ejemplo para descontaminar equipo y sales de hospitales. De una forma similar, la comparación lado a lado de la inhibición de una cinasa dependiente de ciclina de mamífero y una cinasa dependiente de ciclina de insecto, tal como el gen CDK5 de *Drosophila* (Hellmich y colaboradores (1994) FEBS Lett. 356:317-21), permitirá hacer la selección de entre los compuestos de la presente, de los inhibidores que discriminen entre las enzimas humanas/de mamífero y de insecto. De conformidad con lo anterior, la presente invención contempla expresamente el uso y la formulación de los compuestos de la invención en insecticidas, tal como para utilizarse en el manejo de insectos como la mosca de la fruta.

En todavía otra modalidad, se pueden seleccionar algunos de los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina objeto, con base en la especificidad inhibidora para las cinasas dependientes de ciclina de plantas en relación con la enzima de mamífero. Por ejemplo, una cinasa dependiente de ciclina de planta se puede disponer en un rastreo diferencial con una o más de las enzimas humanas, para

seleccionar los compuestos de mayor selectividad para inhibir la enzima de la planta. Por consiguiente, la presente invención contempla de una manera específica, las formulaciones de los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina objeto para aplicaciones agrícolas, tal como en la forma de un desfoliante o similar.

Para propósitos agrícolas y hortícolas, los compuestos de la invención se pueden utilizar en la forma de una composición formulada según sea apropiado para el uso particular y el propósito pretendido. Por consiguiente, los compuestos se pueden aplicar en la forma de polvos, o gránulos, revestimientos de semillas, soluciones, dispersiones o emulsiones acuosas, inmersiones, rocíos, aerosoles, o humos. Las composiciones también se pueden suministrar en la forma de polvos dispersables, gránulos o granos, o concentrados para diluirse antes de usarse. Estas composiciones pueden contener los vehículos, diluyentes, o adyuvantes convencionales, como son conocidos y aceptables en agricultura y horticultura, y se pueden fabricar de acuerdo con los procedimientos convencionales. Las composiciones también pueden incorporar otros ingredientes activos, por ejemplo, los compuestos que tengan actividad herbicida o insecticida, o un fungicida adicional. Los compuestos y las composiciones se pueden aplicar en un número de maneras, por ejemplo, se pueden aplicar directamente al follaje de la planta, a los tallos, a las ramas, semillas, o raíces, o a la tierra o a otro medio de crecimiento, y se pueden utilizar no solamente para erradicar la enfermedad, sino también profilácticamente para proteger a las

plantas o a las semillas del ataque. A manera de ejemplo, las composiciones pueden contener del 0.01 al 1 por ciento en peso del ingrediente activo. Para utilizarse en el campo, los probables índices de aplicación del ingrediente activo pueden ser de 50 a 5,000
5 gramos/hectárea.

La invención también contempla el uso de los compuestos de la Fórmula (I), y los subgrupos de los mismos, como se definen en la presente, en el control de hongos de decaimiento de madera, y en el tratamiento de la tierra en donde crecen las plantas, los campos
10 inundados para plántulas, o el agua para perfusión. La invención también contempla el uso de los compuestos de la Fórmula (I), y los subgrupos de los mismos, como se definen en la presente, para proteger al grano almacenado y a otros lugares que no sean de plantas, de la infestación fúngica.

15 EJEMPLOS

Ahora se ilustrará la invención, pero sin limitación, haciendo referencia a las modalidades específicas descritas en los siguientes Ejemplos.

En los Ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas:

20	AcOH	Ácido acético.
	BOC	Terbutiloxi-carbonilo.
	CDI	1,1-carbonildi-imidazol.
	DMAW90	Mezcla de solventes: DCM: MeOH, AcOH, H ₂ O (90:18:3:2).
25	DMAW120	Mezcla de solventes: DCM: MeOH, AcOH, H ₂ O

(120:18:3:2).

DMAW240 Mezcla de solventes: DCM: MeOH, AcOH, H₂O

(240:20:3:2).

DCM Diclorometano.

5 DMF Dimetil-formamida.

DMSO Sulfóxido de dimetilo.

EDC 1-etil-3-(3'-dimetil-amino-propil)-carbodi-
imida.

Et₃N Trietil-amina.

10 EtOAc Acetato de etilo.

Et₂O Dietil-éter.

HOAt 1-hidroxiaza-benzotriazol.

HOBt 1-hidroxibenzotriazol.

MeCN Acetonitrilo.

15 MeOH Metanol.

P.E. Éter de petróleo.

SiO₂ Sílice.

TBTU Tetrafluoro-borato de N,N,N',N'-tetrametil-O-
(benzotriazol-1-il)-uronio.

20 THF Tetrahidrofurano.

Sistema de LC-MS Analítica y Descripción del Método

En los Ejemplos, los compuestos preparados se caracterizaron mediante cromatografía de líquidos y espectroscopía de masas, utilizando los sistemas y las condiciones operativas estipuladas más adelante. Cuando están presentes átomos con diferentes isótopos. y

25

se cita una sola masa, la masa citada para el compuesto es una masa monoisotópica (es decir, ^{35}Cl ; ^{79}Br , etcétera). Se utilizaron varios sistemas, como se describen más adelante, y éstos se equiparon con, y se establecieron para ejecutarse bajo, las condiciones operativas estrechamente similares. Las condiciones operativas empleadas también se describen más adelante.

Sistema de LC-MS de Plataforma Waters:

Sistema de HPLC: Waters 2795
Detector de espectrometría
de masas: Micromass Platform LC.
Detector de PDA: Waters 2996 PDA.

Condiciones Ácidas Analíticas:

Eluyente A: H_2O (ácido fórmico al 0.1 por ciento).

Eluyente B: CH_3CN (ácido fórmico al 0.1 por ciento).

Gradiente: 5-95 por ciento de eluyente B durante 3.5 minutos.

Flujo: 0.8 mililitros/minuto.

Columna: Phenomenex Synergi 4μ MAX-RP 80A, 2.0 x 5.0 mm.

Condiciones Básicas Analíticas:

Eluyente A: H_2O (regulador de NH_4HCO_3 10 mM ajustado a un pH = 9.2 con NH_4OH).

Eluyente B: CH_3CN .

Gradiente: 0.5-95 por ciento de eluyente B durante 3.5 minutos.

Flujo: 0.8 mililitros/minuto.

Columna: Phenomenex Luna C18(2) 5 μ m 2.0 x 50 mm.

Condiciones Polares Analíticas:

Eluyente A:H₂O (ácido fórmico al 0.1 por ciento).

5 Eluyente B:CH₃CN (ácido fórmico al 0.1 por ciento).

Gradiente: 00-50 por ciento de eluyente B durante 3 minutos.

Flujo: 0.8 mililitros/minuto.

Columna: Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A,
10 2.0x50 mm.

Condiciones Lipofílicas Analíticas:

Eluyente A:H₂O (ácido fórmico al 0.1 por ciento).

Eluyente B:CH₃CN (ácido fórmico al 0.1 por ciento).

15 Gradiente: 55-95 por ciento de eluyente B durante 3.5 minutos.

Flujo: 0.8 mililitros/minuto.

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

Condiciones Ácidas Largas Analíticas:

20 Eluyente A:H₂O (ácido fórmico al 0.1 por ciento).

Eluyente B:CH₃CN (ácido fórmico al 0.1 por ciento).

Gradiente: 05-95 por ciento de eluyente B durante 15 minutos.

Flujo: 0.4 mililitros/minuto.

25 Columna: Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A,

2.0x150 mm.

Condiciones Básicas Largas Analíticas:

Eluyente A: H_2O (regulador de NH_4HCO_3 10 mM ajustado a un pH = 9.2 con NH_4OH).

5 Eluyente B: CH_3CN .

Gradiente: 0.5-95 por ciento de eluyente B durante 15 minutos.

Flujo: 0.8 mililitros/minuto.

Columna: Phenomenex Luna C18(2) $5\mu\text{m}$ 2.0 x 50 mm.

10 **Condiciones de MS de Plataforma:**

Voltaje capilar: 3.6 kV (3.40 kV sobre ES negativo).

Voltaje del cono: 25 V.

Temperatura de la fuente: 120°C

15 Intervalo de exploración: 100-800 amu.

Modo de ionización: Electropulverización positiva o
Electropulverización negativa o
Electropulverización positiva y negativa.

20 **Sistema de LC-MS Waters Fractionlynx:**

Sistema de HPLC: Automuestreador 2767 - bomba de gradiente binario 2525.

Detector de espectrometría de masas:

Waters ZQ.

25 Detector de PDA: Waters 2996 PDA.

167

Condiciones Ácidas Analíticas:

Eluyente A: H₂O (ácido fórmico al 0.1 por ciento).
Eluyente B: CH₃CN (ácido fórmico al 0.1 por ciento).
Gradiente: 5-95 por ciento de eluyente B durante 4
5 minutos.
Flujo: 2.0 mililitros/minuto.
Columna: Phenomenex Synergi 4μ MAX-RP 80A,
4.6x50 mm.

Condiciones Polares Analíticas:

10 Eluyente A: H₂O (ácido fórmico al 0.1 por ciento).
Eluyente B: CH₃CN (ácido fórmico al 0.1 por ciento).
Gradiente: 00-50 por ciento de eluyente B durante 4
minutos.
Flujo: 2.0 mililitros/minuto.
15 Columna: Phenomenex Synergi 4μ MAX-RP 80A,
4.6x50 mm.

Condiciones Lipofílicas Analíticas:

Eluyente A: H₂O (ácido fórmico al 0.1 por ciento).
Eluyente B: CH₃CN (ácido fórmico al 0.1 por ciento).
20 Gradiente: 55-95 por ciento de eluyente B durante 4
minutos.
Flujo: 2.0 mililitros/minuto.
Columna: Phenomenex Synergi 4μ MAX-RP 80A,
4.6x50 mm.

166

Condiciones de MS Fractionlynx:

Voltaje capilar: 3.5 kV (3.2 kV sobre ES negativo).
Voltaje del cono: 25 V (30 V sobre ES negativo).
5 Temperatura de la fuente: 120°C
Intervalo de exploración: 100-800 amu.
Modo de ionización: Electropulverización positiva o
Electropulverización negativa o
Electropulverización positiva y
10 negativa.

Sistema de LC-MS de Purificación Dirigida a la Masa

La LC-MS de preparación es un método estándar y efectivo utilizado para la purificación de moléculas orgánicas pequeñas, tales como los compuestos descritos en la presente. Los métodos para la
15 cromatografía de líquidos (LC) y la espectrometría de masas (MS) se pueden variar para proporcionar una mejor separación de los materiales crudos, y una mejor detección de las muestras mediante espectrometría de masas. La optimización del método de LC de gradiente de preparación involucrará diferentes columnas, eluyentes
20 volátiles, y modificaciones, y gradientes. Los métodos son bien conocidos en la técnica para optimizar los métodos de LC-MS de preparación, y luego emplearlos para purificar compuestos. Estos métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J. Comb. Chem.* 2004; 6(2), 159-64
25 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C.,

Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J. Comb. Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Más adelante se describe un sistema para purificar compuestos por medio de LC-MS de preparación, aunque una persona experta en la materia apreciará que se podrían utilizar sistemas y métodos alternativos a los descritos. En particular, se podrían emplear métodos basados en LC de preparación en fase normal en lugar de los métodos en fase inversa descritos en la presente. La mayoría de los sistemas de LC-MS de preparación utilizan LC de fase inversa y modificadores ácidos volátiles, debido a que el planteamiento es muy efectivo para la purificación de moléculas pequeñas, y debido a que los eluyentes son compatibles con la espectrometría de masas con electropulverización de iones positivos. El empleo de otras soluciones cromatográficas, por ejemplo cromatografía de líquidos en fase normal, fase móvil alternadamente regulada, modificadores básicos, etcétera, como se ilustran en los métodos analíticos descritos anteriormente, se podrían utilizar de una manera alternativa para purificar los compuestos.

Sistemas de LC-MS de Preparación:

Sistema Waters Fractionlynx:

• Hardware:

Auto-muestreado de Ciclo Doble/Recolector de Fracciones 2767.

Bomba de preparación 2525.

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

RMA (manejador de reactivo Waters) como bomba de relleno.

Espectrómetro de Masas Waters ZQ.

Detector de Arreglo de Foto-diodo Waters 2996.

5 Espectrómetro de Masas Waters ZQ.

• **Software:**

Masslynx 4.0.

• **Condiciones de ejecución de MS Waters:**

10 Voltaje capilar: 3.5 kV (3.2 kV sobre ES
negativo).

Voltaje del cono: 25 V

Temperatura de la fuente: 120°C

Multiplicador: 500 V.

Intervalo de exploración: 125-800 amu.

15 Modo de ionización: Electropulverización positiva o
Electropulverización negativa.

Sistema de Preparación de LC-MS Agilent 1100:

• **Hardware:**

Automuestrador: 1100 serie "prepALS".

20 Bomba: 1100 serie "PrepPump" para gradiente de
flujo de preparación, y 1100 serie
"QuantPump" para bombeo de modificador
en flujo de preparación.

25 Detector UV: 1100 serie "MWD", Detector de Múltiples
Longitudes de Onda.

Detector MS: 1100 serie "LC-MSD VL".

Recolector de fracciones: 2x "Prep-FC".

Bomba de relleno: "Waters RMA".

Divisor activo Agilent

5 • **Software:**

Chemistation: Chem32.

• **Condiciones de Ejecución de MS Agilent:**

Voltaje capilar: 4000 V (3500 V sobre ES
negativo).

10 Fragmentador/ganancia: 150/1.

Flujo de gas de secado: 13.0 litros/minuto.

Temperatura del gas: 350°C.

Presión del nebulizador: 3.5 kg/cm².

Intervalo de exploración: 125-800 amu.

15 Modo de ionización: Electropulverización positiva o
Electropulverización negativa.

Condiciones Cromatográficas:

• **Columnas:**

1. Cromatografía a pH bajo:

20 Phenomenex Synergi MAX-RP, 10μ, 100 x 21.2mm.

(alternativamente se utiliza Thermo Hypersil-Keystone HyPurity
Aquastar, 5μ, 100x21.2 mm para los compuestos más polares).

2. Cromatografía a pH alto:

Phenomenex Luna C18(2), 10μ, 100 x 21.2 mm.

25 (se utiliza alternativamente Phenomenex Gemini, 5μ, 100 x 21.2

mm).

• **Eluyentes:**

1. Cromatografía a pH bajo:

Solvente A: H_2O + ácido fórmico al 0.1 por ciento, pH de
5 aproximadamente 1.5.

Solvente B: CH_3CN + ácido fórmico al 0.1 por ciento.

2. Cromatografía a pH alto:

Solvente A: H_2O + NH_4HCO_3 10 mM + NH_4OH , pH = 9.2.

Solvente B: CH_3CN .

10 3. Solvente de relleno:

MeOH + ácido fórmico al 0.2 por ciento (para ambos tipos de cromatografía).

• **Métodos:**

De acuerdo con el trazo analítico, se seleccionó el tipo de
15 cromatografía de preparación más apropiado. Una rutina típica fue
ejecutar una LC-MS analítica empleando el tipo de cromatografía (a
pH bajo o alto) más adecuado para la estructura del compuesto. Una
vez que el trazo analítico mostró una buena cromatografía, se
seleccionó un método de preparación adecuado del mismo. Las
20 condiciones de ejecución típicas para ambos métodos de
cromatografía a pH bajo y alto fueron:

Velocidad de flujo: 24 mililitros/minuto.

Gradiente: En general, todos los gradientes tuvieron un paso
inicial de 0.4 minutos con 95 por ciento de A + 5 por ciento de B.
25 Luego, de acuerdo con el trazo analítico, se seleccionó un gradiente

173

de 3.6 minutos con el objeto de lograr una buena separación (por ejemplo, desde el 5 por ciento hasta el 50 por ciento de B para los compuestos de retención temprana; desde el 35 por ciento hasta el 80 por ciento de B para los compuestos de retención media, etcétera).

Lavado: Se llevó a cabo un paso de lavado de 1.2 minutos al final del gradiente.

Re-equilibrio: Se ejecutó un paso de re-equilibrio de 2.1 minutos para preparar el sistema para la siguiente prueba.

Velocidad de flujo de relleno: 1 mililitro/minuto.

• **Solvente:**

Todos los compuestos se disolvieron usualmente en el 100 por ciento de MeOH o en el 100 por ciento de sulfóxido de dimetilo.

A partir de la información proporcionada, alguien experto en la técnica podría purificar los compuestos descritos en la presente mediante LC-MS de preparación.

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

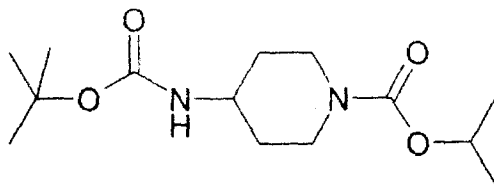
Preparación de Materiales de Partida

Preparación I

Síntesis del isopropil-éster del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico

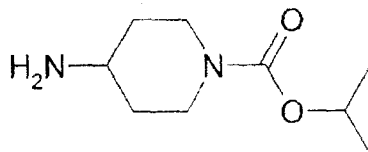
Paso 1. Síntesis del isopropil-éster del ácido 4-ter-butoxi-carbonil-amino-piperidin-1-carboxílico

178



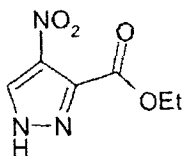
5 A una mezcla de 4-(N-BOC-amino)-piperidina (200 miligramos, 1.0 milimoles) en dioxano (5 mililitros) se le agregó trietil-amina (180 microlitros, 1.3 milimoles) seguido por isopropil-cloroformato (1M en tolueno) (1.2 mililitros, 1.2 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se redujo al vacío. El
10 residuo se dividió entre EtOAc y agua, y entonces la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se redujo al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (282 miligramos).

15 Paso 2. Síntesis del isopropil-éster del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico

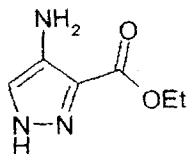


20 Una mezcla del isopropil-éster del ácido 4-ter-butoxi-carbonil-amino-piperidin-1-carboxílico (140 miligramos) en ácido trifluoroacético (2 mililitros) y diclorometano (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se redujo al vacío destilando azeotrópicamente con tolueno (3 veces) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (90 miligramos).

25 Preparación II

Síntesis del etil-éster del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílicoPaso 1. Etil-éster del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico

Se agregó lentamente cloruro de tionilo (2.90 mililitros, 39.8 milimoles) a una mezcla de ácido 4-nitro-3-pirazol-carboxílico (5.68 gramos, 36.2 milimoles) en EtOH (100 mililitros) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 48 horas. La mezcla se redujo al vacío, y se secó a través de destilación azeotrópica con tolueno, para proporcionar el etil-éster del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido blanco (6.42 gramos, 96 por ciento). (¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.4 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 4.4 (q, 2H), 1.3 (t, 3H)).

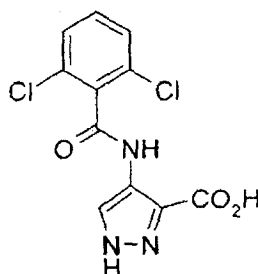
Paso 2. Etil-éster del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico

Una mezcla del etil-éter del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (6.40 gramos, 34.6 milimoles) y Pd al 10 por ciento/C (650 miligramos) en EtOH (150 mililitros), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite, se redujo al vacío, y se secó a través de destilación azeotrópica con tolueno, para proporcionar el etil-éster del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido color

rosado (5.28 gramos, 98 por ciento). (^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.3 (q, 2H), 1.3 (t, 3H)).

Preparación III

Síntesis del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico



Se agregó con precaución cloruro de 2,6-dicloro-benzoilo (8.2 gramos; 39.05 milimoles) a una solución de metil-éster del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (preparado de una manera análoga a la Preparación VIII) (5 gramos; 35.5 milimoles) y trietil-amina (5.95 mililitros; 42.6 milimoles) en dioxano (50 mililitros), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se trató con metanol (50 mililitros) y una solución de hidróxido de sodio 2M (100 mililitros), se calentó a 50°C durante 4 horas, y luego se evaporó. Se agregaron 100 mililitros de agua al residuo, y luego se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (100 mililitros), y se succionó para secarse, para dar 10.05 gramos del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido color violeta pálido. (LC/MS: R_t 2.26, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300/302).

Preparación IV

Preparación del clorhidrato de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-

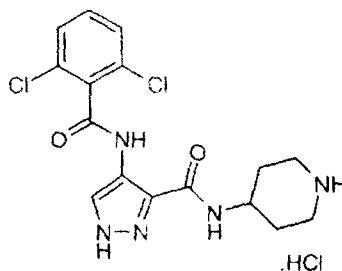
177

dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílicoPaso 1. Preparación del terbutil-éster del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico (6.5 gramos, 21.6 milimoles) (Preparación IX), 4-amino-1-BOC-piperidina (4.76 gramos, 23.8 milimoles), EDC (5.0 gramos, 25.9 milimoles) y HOBt (3.5 gramos, 25.9 milimoles) en dimetilformamida (75 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se redujo al vacío, y el residuo se dividió entre acetato de etilo (100 mililitros) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mililitros). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se redujo al vacío. El residuo se recuperó en MeOH al 5 por ciento-DCM (aproximadamente 30 mililitros). El material insoluble se recolectó mediante filtración y se lavó con DCM, y luego se secó al vacío para dar el terbutil-éster del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico (5.38 gramos) como un sólido blanco. El filtrado se redujo al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una elución de gradiente de 1:2 de EtOAc/hexano hasta EtOAc, para dar terbutil-éster del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico adicional (2.54 gramos) como un sólido blanco.

Paso 2. Clorhidrato de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico

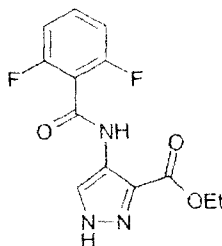
176



Una solución del terbutil-éster del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico (7.9 gramos) en MeOH (50 mililitros) y EtOAc (50 mililitros) se trató con HCl saturado-EtOAc (40 mililitros), y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto no se cristalizó debido a la presencia del metanol, y por consiguiente, la mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se trituroó con EtOAc. El sólido grisáceo resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con EtOAc, y se succionó para secarse en el sinterizador, para dar 6.3 gramos de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino-1H-pirazol-3-carboxílico como la sal de clorhidrato. (LC/MS: R_t 5.89, $[M+H]^+$ 382/384).

Preparación V

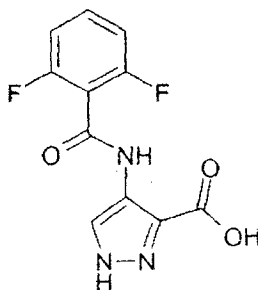
Paso 1. Síntesis del etil-éster del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico



p9

Una mezcla de ácido 2,6-difluoro-benzoico (6.32 gramos, 40.0 milimoles), etil-éster del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (5.96 gramos, 38.4 milimoles), EDC (8.83 gramos, 46.1 milimoles), y HOBT (6.23 gramos, 46.1 milimoles) en dimetil-formamida (100 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 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 dar el etil-éster del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico como el componente principal de una mezcla (15.3 gramos). (LC/MS: R_t 3.11, $[M+H]^+$ 295.99).

Paso 2. Síntesis del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico



Una mezcla del etil-éster del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico (10.2 gramos) en NaOH acuoso 2M/MeOH (1:1, 250 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Los materiales volátiles se removieron al vacío, se agregó agua (300 mililitros), y la mezcla se llevó hasta un pH de 5 utilizando HCl acuoso 1M. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, y se secó a través de destilación azeotrópica con tolueno, para proporcionar el ácido 4-(2,6-difluoro-benzoil-amino)-

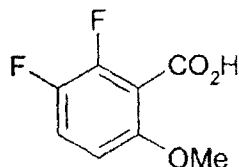
128

1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido color rosado (5.70 gramos).
(LC/MS: R_f 2.33, $[M+H]^+$ 267.96).

Preparación VI

Síntesis del ácido 2,3-difluoro-6-metoxi-benzoico

5



10

15

A una suspensión de 2,3-difluoro-6-metoxi-benzaldehído (0.5 gramos, 2.91 milimoles) en una solución de hidróxido de potasio (3 gramos de KOH en 20 mililitros de agua), se le agregó una solución de peróxido de hidrógeno (27.5 por ciento en peso/peso, 4 mililitros), y luego se calentó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a un pH de 2 con HCl concentrado, y luego se lavó con acetato de etilo. La porción orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, se evaporó al vacío, y luego se destiló azeotrópicamente con tolueno, para dar el ácido 2,3-difluoro-6-metoxi-benzoico como un sólido blanco (500 miligramos, 91 por ciento). (LC/MS: R_f 2.08, no se observó ion molecular).

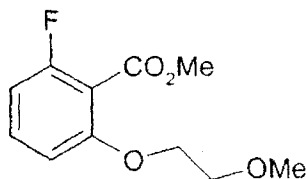
Preparación VII

20

Síntesis del ácido 2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-benzoico

Paso 1. Síntesis del metil-éster del ácido 2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-benzoico

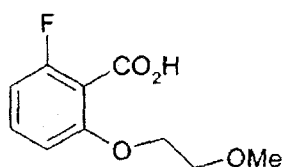
25



181

A una solución agitada del ácido metil-6-fluoro-salicílico (1 gramo, 5.88 milimoles) en dimetil-formamida (10 mililitros) bajo nitrógeno, se le agregó hidruro de sodio (282 miligramos, 7.06 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 2-cloro-etil-metil-éter (591 microlitros, 6.47 milimoles) a la mezcla de reacción, y la solución resultante se calentó a 85°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y luego se lavó en secuencia con una solución de hidróxido de sodio (2N, dos veces), agua (dos veces), y luego una solución de salmuera. La porción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó al vacío, para dar el metil-éster del ácido 2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-benzoico como un aceite incoloro (600 miligramos, 45 por ciento). (LC/MS: R_t 2.73, [M+H]⁺ 229.17).

Paso 2. Síntesis del ácido 2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-benzoico



A una solución agitada del metil-éster del ácido 2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-benzoico (600 miligramos, 2.63 milimoles) en metanol (10 mililitros) se le agregó una solución de hidróxido de sodio (2N, 10 mililitros), y la solución resultante se calentó a 50°C durante 2 horas. El metanol se evaporó al vacío. El residuo se dividió entre EtOAc y agua. La porción acuosa se acidificó a un pH de 2 con una solución de HCl (2N), y luego se lavó con EtOAc. Esta porción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó al vacío, para dar

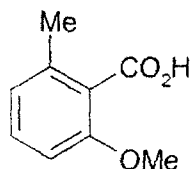
180

el ácido 2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-benzoico como un aceite incoloro (400 miligramos, 71 por ciento). (LC/MS: R_t 2.13, $[M+H]^+$ 215.17).

Preparación VIII

Síntesis del ácido 2-metoxi-6-metil-benzoico

5



10

A una solución de etil-2-metoxi-6-metil-benzoato (5 gramos, 25.77 milimoles) en etanol (20 mililitros), se le agregó una solución de hidróxido de sodio (2N, 20 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 24 horas. Se agregó hidróxido de sodio (10 gramos, 0.25 milimoles) a la mezcla de reacción, y la solución resultante se calentó a 70°C durante otras 4 horas. El etanol se removi6 al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua.

15

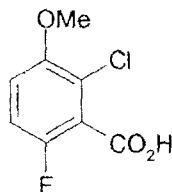
La porción acuosa se acidific6 con HCl concentrado a un pH de 2, y luego se lav6 con acetato de etilo. Esta porción orgánica se sec6 ($MgSO_4$), se filtr6, y se evapor6 al vacío, para dar el ácido 2-metoxi-6-metil-benzoico como un sólido amarillo pálido (3 gramos, 70 por ciento). (LC/MS: R_t 2.21, $[M+H]^+$ 167.11).

20

Preparación IX

Síntesis del ácido 2-cloro-6-fluoro-2-metoxi-benzoico

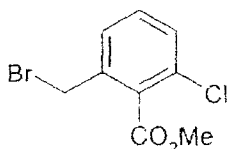
25



A una solución de 2-cloro-4-fluoro-anisol (1.9 mililitros, 15 milimoles) en tetrahidrofurano (50 mililitros) bajo nitrógeno a -70°C , se le agregó una solución de n-BuLi (1.6M, 13 mililitros, 21 milimoles) por goteo. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas adicionales a -70°C . Se agregaron varios gránulos de hielo seco a la mezcla de reacción, y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió entonces en un vaso de precipitados de 250 mililitros medio-lleno con hielo seco. Luego la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se dividió entre acetato de etilo y solución de hidróxido de sodio (2N). La porción acuosa se acidificó con HCl concentrado a un pH de 2, y luego se lavó con acetato de etilo. Esta porción orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno al vacío, para dar el ácido 2-cloro-6-fluoro-3-metoxi-benzoico como un sólido blanco (2.9 gramos, 95 por ciento). (LC/MS: R_f 1.91, no se observó ion molecular).

Preparación X: Ácido 2-cloro-6-dimetil-amino-metil-benzoico

Paso 1. Síntesis del metil-éster del ácido 2-bromo-metil-6-cloro-benzoico



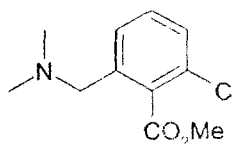
El ácido 2-cloro-6-metil-benzoico (5.8 gramos, 34.0 milimoles) se suspendió en dicloro-metano (100 mililitros). A la suspensión se le agregó dimetil-formamida (250 miligramos, 3.4 milimoles), y luego se le agregó por goteo cloruro de oxalilo (3.9 mililitros, 44.2 milimoles).

La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó dimetil-formamida adicional (250 miligramos, 3.4 milimoles) y cloruro de oxalilo (3.9 mililitros, 44.2 milimoles) a la mezcla de reacción, y la solución resultante se agitó durante 24 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (100 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo y solución de hidróxido de sodio (2N). La porción orgánica se lavó con solución de hidróxido de sodio (2N), y luego con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (eluyente de 3:5 de EtOAc:Petrol), para dar el metil-éster del ácido 2-cloro-6-metil-benzoico como un aceite amarillo (4.5 gramos, 72 por ciento).

A una solución del metil-éster del ácido 2-cloro-6-metil-benzoico (4.5 gramos, 24.4 milimoles) en CCl_4 (50 mililitros), se le agregaron N-bromo-succinimida (4.3 gramos, 24.4 milimoles) y peróxido de benzoílo (50 miligramos, 0.2 milimoles), y la suspensión resultante se calentó a 70°C durante 24 horas. Se agregó peróxido de benzoílo adicional (50 miligramos, 0.2 milimoles) a la mezcla de reacción, y se agitó a 70°C durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (Biotage SP4, 40M, velocidad de flujo

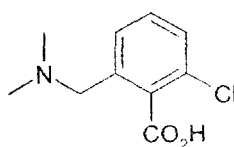
de 40 mililitros/minuto, gradiente de Petrol hasta 2:3 de EtOAc:Petrol), para dar el metil-éster del ácido 2-bromo-metil-6-cloro-benzoico como un aceite amarillo (6.2 gramos, 97 por ciento).

Paso 2. Síntesis del metil-éster del ácido 2-cloro-6-dimetil-amino-metil-benzoico



Una solución de metil-éster del ácido 2-bromo-metil-6-cloro-benzoico (2 gramos, 7.6 milimoles) en una solución etanólica de dimetil-amina (5.6 M, 13.6 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido clorhídrico (1N). La fase acuosa se basificó con una solución de hidróxido de sodio (2N) hasta un pH de 12, y luego se dividió contra acetato de etilo. La porción orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío, para dar el metil-éster del ácido 2-cloro-6-dimetil-amino-metil-benzoico como un aceite incoloro (300 miligramos, 17 por ciento). (LC/MS: R_f 1.55, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 228.10).

Paso 3. Síntesis del ácido 2-cloro-6-dimetil-amino-metil-benzoico

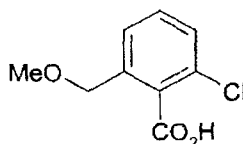


A una solución del metil-éster del ácido 2-cloro-6-dimetil-amino-metil-benzoico (300 miligramos, 1.32 milimoles) en metanol (10 mililitros), se le agregó una solución de hidróxido de sodio (2N,

196

10 mililitros), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego a 50°C durante 72 horas. El metanol se evaporó al vacío, el residuo se acidificó a un pH de 4 con ácido clorhídrico (2N), y luego se concentró al vacío. El residuo se co-evaporó al vacío con metanol y tolueno. El residuo se trituro con metanol y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío, se trituro con 1:4 de MeOH:EtOAc, y luego se filtró. El filtrado se evaporó al vacío, para dar el ácido 2-cloro-6-dimetil-amino-metil-benzoico como un sólido blanco (200 miligramos, 71 por ciento).

10 Preparación XI: Ácido 2-cloro-6-metoxi-metil-benzoico



A una solución del metil-éster del ácido 2-bromo-metil-6-cloro-benzoico (2 gramos, 7.60 milimoles) en metanol (20 mililitros) bajo nitrógeno, se le agregó hidruro de sodio (912 miligramos, 22.80 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (Biotage SP4, 40S, velocidad de flujo de 40 mililitros/minuto, gradiente de 3.17 de EtOAc/Petrol hasta 1:1 de EtOAc:Petrol), para dar el metil-éster del ácido 2-cloro-6-metoxi-metil-benzoico como un aceite incoloro (400 miligramos, 25 por ciento). A una solución del metil-éster del ácido

185

187

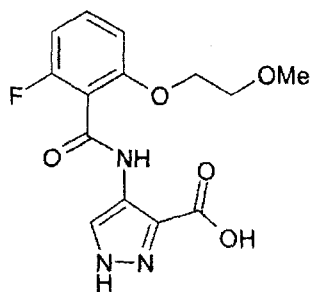
2-cloro-6-metoxi-metil-benzoico (400 miligramos, 1.86 milimoles) en metanol (10 mililitros), se le agregó una solución de hidróxido de sodio (2N, 10 mililitros), y la solución resultante se agitó a 50°C durante 24 horas. Se agregó solución de hidróxido de sodio adicional (2N, 10 mililitros), y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 24 horas adicionales. El metanol se removi6 mediante evaporación al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La porción acuosa se acidific6 hasta un pH de 2 con ácido clorhídrico concentrado, y luego se dividió contra acetato de etilo. La porción orgánica se sec6 (MgSO₄), se filtr6, y se evapor6 al vacío, para dar el ácido 2-cloro-6-metoxi-metil-benzoico como un sólido blanco (340 miligramos, 91 por ciento). (LC/MS: R_t 2.23, [M+H]⁺ 223.11).

Preparaciones XII-a a XII-e:

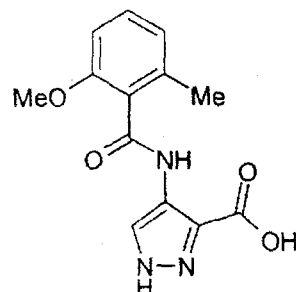
Los ácidos benzoicos sustituidos de las Preparaciones VII a XI, se pueden hacer reaccionar con etil-éster del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico, en la presencia de EDC y HOBt en dimetilformamida en la manera en que se describe en la Preparación V, para dar los ésteres de amida respectivos, los cuales, entonces se pueden someter a hidrólisis como se describe en la Preparación V, paso 2, para dar los ácidos carboxílicos XII-a a XII-e más adelante.

186

5

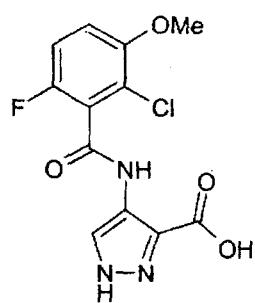


XII-a

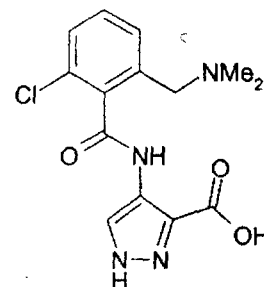


XII-b

10

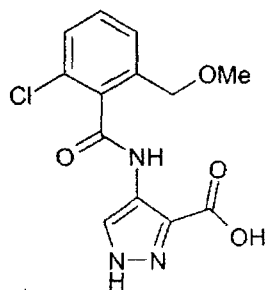


XII-c



XII-d

15



XII-e

20

Los ácidos carboxílicos XII-a a XII-e se pueden utilizar en el Procedimiento General A más adelante para hacer los compuestos de la fórmula (I). De una manera alternativa, se pueden convertir en la piperidin-4-ilamida correspondiente mediante el método de la Preparación IV anterior, y entonces, además se pueden convertir en

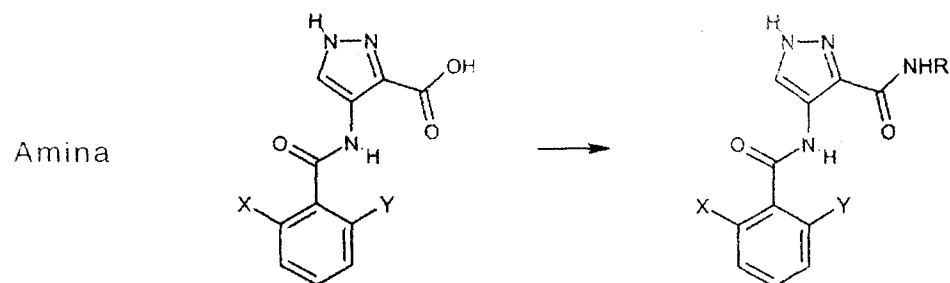
25

los compuestos de la fórmula (I) siguiendo los métodos descritos en el Procedimiento General B y los Ejemplos más adelante.

Procedimientos Generales

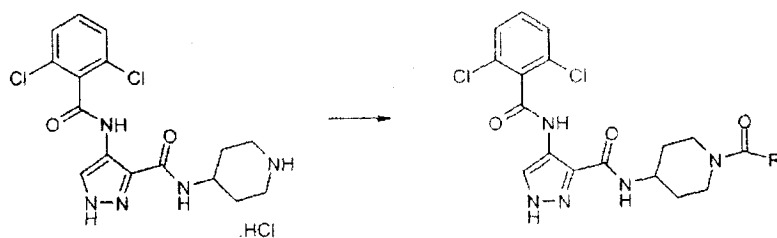
Procedimiento General A

Preparación de amida a partir del ácido pirazol-carboxílico



Una mezcla del ácido benzoil-amino-1H-pirazol-3-carboxílico apropiado (0.50 milimoles), EDAC (104 miligramos, 0.54 milimoles), HOBt (73.0 miligramos, 0.54 milimoles), y la amina correspondiente (0.45 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se redujo al vacío, el residuo se recuperó en EtOAc, y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, y salmuera. La porción orgánica se secó (MgSO_4), y se redujo al vacío, para dar el producto deseado.

Procedimiento General B



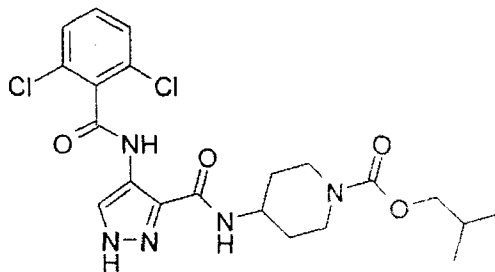
140

A una mezcla de clorhidrato de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico (Preparación X) (1 milimol) en acetonitrilo (10 mililitros), se le agregó di-isopropil-etil-amina (2.2 milimoles), seguida por el cloruro de sulfonilo ó de ácido apropiado (1 milimol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego se redujo al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua, las capas se separaron, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), y se redujo al vacío, para dar la sulfonamida o el derivado de amida deseados.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Síntesis de isobutil-éster del ácido 4-{[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico



A una suspensión del clorhidrato de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico (Preparación IV) (0.5 gramos, 1.2 milimoles). N.N-di-isopropil-etil-amina (0.418 mililitros, 2.4 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros) se le agregó cloroformato de isobutilo (0.156 miligramos, 1.2 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

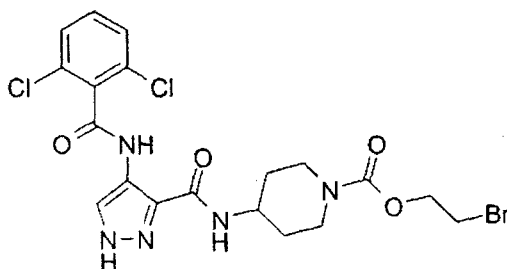
139

agitó durante 3 horas y se evaporó al vacío. El residuo crudo se diluyó con EtOAc (30 mililitros), se lavó con agua (3 veces), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:1) para dar el isobutil-éster del ácido 4-{[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico como un sólido blanco (0.18 gramos, 31 por ciento). (LC/MS: R_f 3.39, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482).

EJEMPLO 2

Síntesis de 2-morfolin-4-il-etil-éster del ácido 4-{[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico

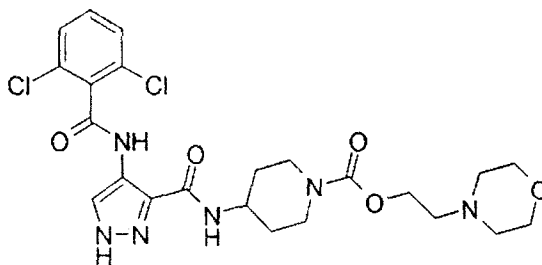
2A. Síntesis de 2-bromo-etil-éster del ácido 4-{[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico



El experimento se llevó a cabo en una manera análoga a la del Ejemplo 1, utilizando cloroformato de 2-bromoetilo (0.761 mililitros, 7.1 milimoles) como un reactivo. El producto del título se aisló como un sólido blanco (3.7 gramos, 98 por ciento). (LC/MS: R_f 3.20, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 534).

2B. Síntesis de 2-morfolin-4-il-etil-éster del ácido 4-{[4-(2,6-dicloro-

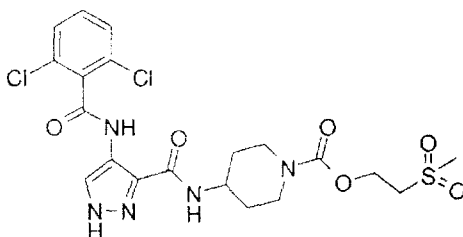
benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico



Se disolvió el 2-bromo-etil-éster del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico (0.5 gramos, 0.93 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros), y luego se le agrega di-isopropil-etil-amina (0.243 milimoles, 1.4 milimoles) seguido por morfolina (0.081 mililitros, 0.93 milimoles). La mezcla se puso a reflujo durante 19 horas, y luego se filtró para remover las sales, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre sílice eluyendo con DMAW 240 para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.2 gramos, 40 por ciento) (LC/MS: R_f 2.23, $[M+H]^+$ 539).

EJEMPLO 3

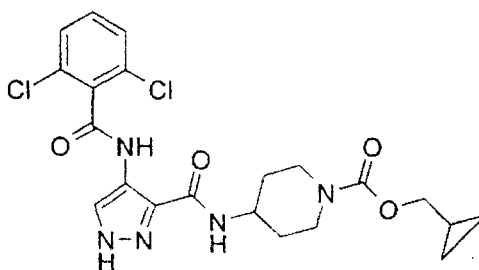
Síntesis de 2-metansulfonil-etil-éster del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico



El experimento se llevó a cabo en una manera análoga a la del Ejemplo 1 utilizando 2-(metil-sulfonil-etil-4-nitro-fenil)-carbamato (214 miligramos, 0.71 milimoles) como un reactivo en lugar de cloroformato. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (0.3 gramos, 80 por ciento). (LC/MS: R_t 2.58, $[M+H]^+$ 532).

EJEMPLO 4

Síntesis ciclopropil-metil-éster del ácido 4-{[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico



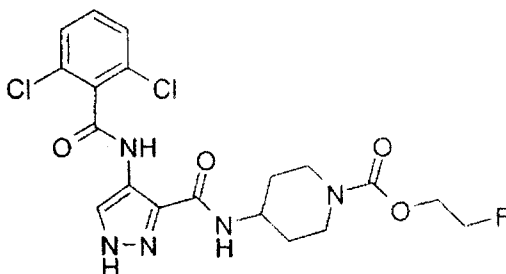
Se disolvió carbinol de isopropilo (0.049 mililitros, 0.71 milimoles) en tetrahidrofurano (4 mililitros), y se le agregó trietilamina (0.320 mililitros, 2.13 milimoles) seguido por cloroformato de 4-nitro-fenilo (0.143 gramos, 0.71 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas, y luego se le agregó cloruro de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. El sólido resultante se filtró a partir de la solución y el filtrado se evaporó al vacío y se purificó mediante LC/MS de preparación para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.1 gramos, 30 por ciento). (LC/MS: R_t 3.09,

194

[M+H]⁺ 480).

EJEMPLO 5

Síntesis de 2-fluoro-etil-éster del ácido 4-{[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico

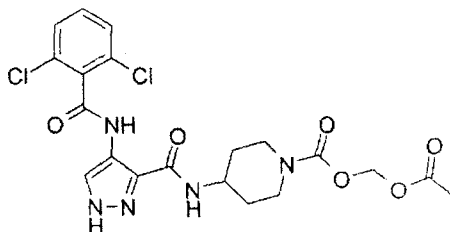


Se disolvió 2-bromo-etil-éster del ácido 4-{[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 2A) (0.3 gramos, 0.56 milimoles) en tetrahidrofurano (4 miligramos), y fluoruro de tetrabutil-amonio (1M en tetrahidrofurano, 5 por ciento en peso de agua), (0.933 miligramos, 0.84 milimoles) y se le agregó base de Hunnig (0.098 mililitros, 0.56 milimoles), y la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas antes de evaporar el solvente al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mililitros) y se lavó con agua (3 veces), salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC/MS de preparación para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.08 gramos, rendimiento del 30 por ciento) (LC/MS: R_f 2.48, [M+H]⁺ 470/472).

EJEMPLO 6

Síntesis de acetoxi-metil-éster del ácido 4-{[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-

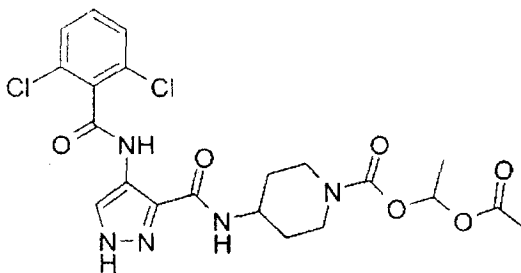
193

carboxílico

A una suspensión del clorhidrato de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico (Preparación IV) (0.3 gramos, 0.71 milimoles), N,N-di-isopropil-etil-amina (0.371 mililitros, 2.13 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros) se le agregó cloroformato de clorometilo (0.092 mililitros, 0.71 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, el solvente se redujo al vacío y luego se agregó acetato de potasio (anhidro) (0.209 gramos, 2.13 milimoles) al producto crudo disuelto en dimetil-formamida (5 mililitros) y se calentó a 110°C durante un periodo de 20 horas. Después de reducir el solvente al vacío, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mililitros) y se lavó con agua (2 veces), salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC/MS de preparación para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.08 gramos, rendimiento del 22 por ciento) (LC/MS: R_f 2.45, [M+H]⁺ 424).

EJEMPLO 7

Síntesis de 1-acetoxi-etil-éster del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico

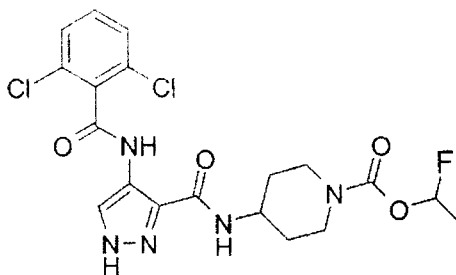


Se disolvió 1-cloro-etil-éster del ácido 4-{[4-(2,6-dicloro-benzoyl-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico (preparado como para el intermediario en el Ejemplo 6, pero utilizando trietil-amina y 1-cloro-etil-formato a 60°C en lugar de N,N-di-isopropil-etil-amina y cloroformato de clorometilo) (0.1 gramos, 0.2 milimoles) en ácido acético (5 mililitros), se agregó acetato de mercurio (0.51 gramos, 1.6 milimoles) y la mezcla de reacción se calentó durante un periodo de 3 horas. Entonces el solvente se removió al vacío y el producto crudo se dividió entre EtOAc y agua, seguido del cual, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre sílice eluyendo con EtOAc:hexano 1:1 para producir el compuesto del título como sólido blanco (0.04 gramos, 40 por ciento) (LC/MS: R_t 2.91, [M+H]⁺ 512).

EJEMPLO 8

Síntesis de 1-fluoro-etil-éster del ácido 4-{[4-(2,6-dicloro-benzoyl-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico

197



5

10

15

Se disolvió 1-cloro-etil-éster del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 7) (0.1 gramos, 0.2 milimoles) en tetrahidrofurano (4 mililitros), y se agregó 1 mililitro de fluoruro de tetrabutyl-aminio (1M en tetrahidrofurano, 5 por ciento en peso de agua). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante un periodo de 2 horas, y luego el solvente se removió al vacío. El producto crudo se disolvió en EtOAc, los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se evaporó al vacío para dar el residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre sílice eluyendo con EtOAc:hexano 1:2 para producir el compuesto del título como sólido blanco (0.02 gramos, 21 por ciento) (LC/MS: R_f 2.95, $[M+H]^+$ 572).

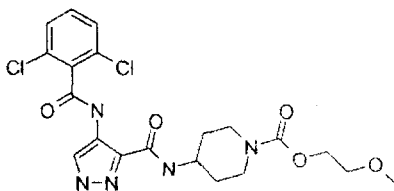
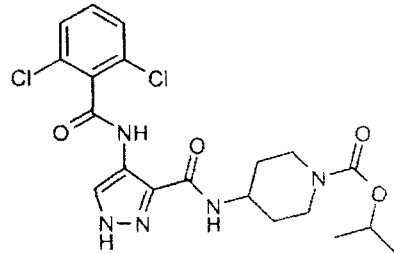
EJEMPLOS 9 A 37

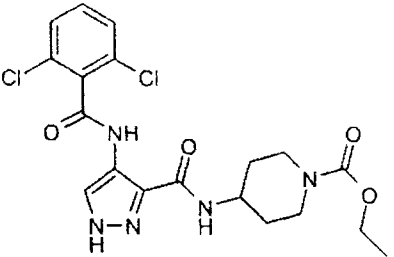
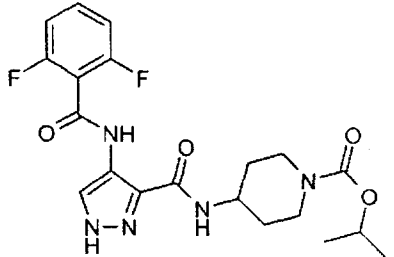
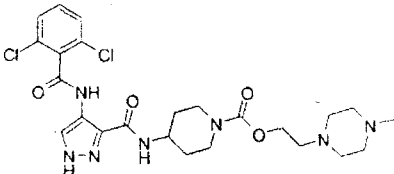
20

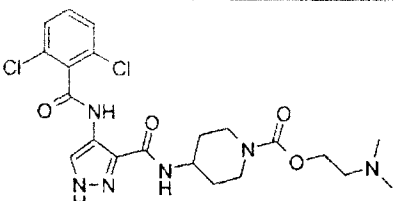
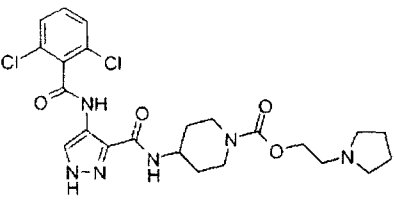
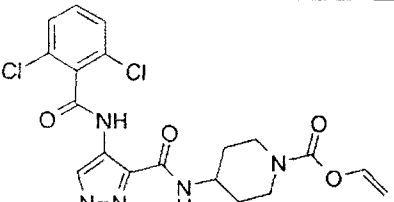
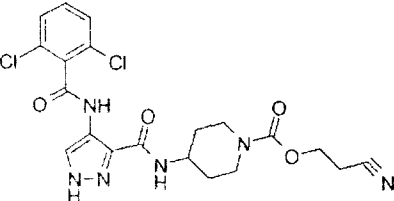
Mediante el empleo de los métodos estipulados anteriormente, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 9 a 37. En la siguiente tabla, se dan para cada ejemplo la ruta sintética general en cada caso, junto con cualesquiera modificaciones (en su caso) a los reactivos y a las condiciones.

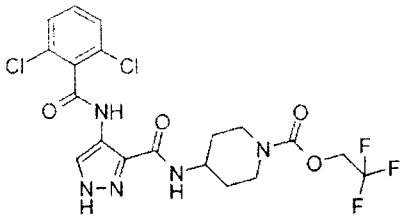
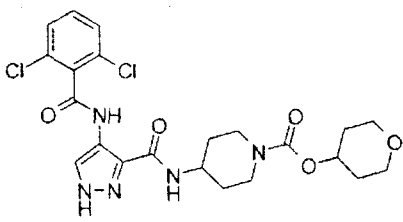
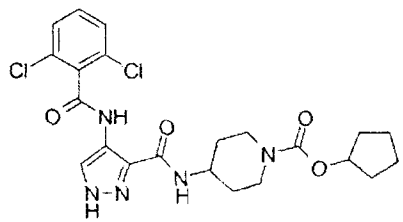
25

196

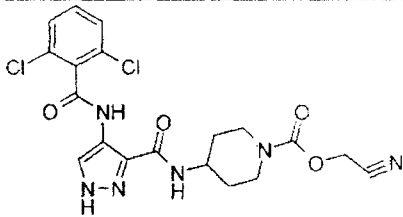
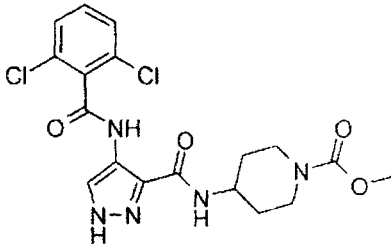
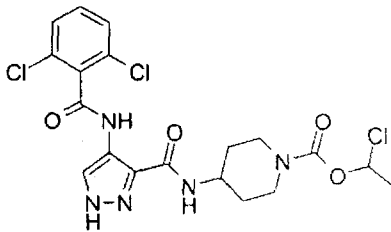
Ej.	Estructura	Método de Preparación	LC/MS
9		Procedimiento General B (utilizando cloro-formato de 2-metoxi-etilo). Purificación mediante cromatografía en columna MeOH/DCM (2 %, después 5 %).	$[M+H]^+$ 484 R_t 2.72
10		Procedimiento General A utilizando isopropil-éster del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (Preparación I). Purificación mediante LC/MS de preparación.	$[M+H]^+$ 468 R_t 3.06
11		Procedimiento General A utilizando etil-éster del ácido 4-amino-	$[M+H]^+$ 454 R_t 2.90

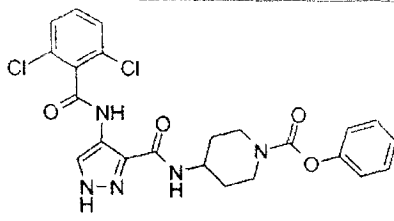
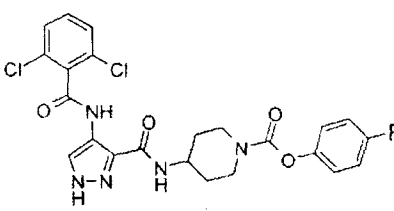
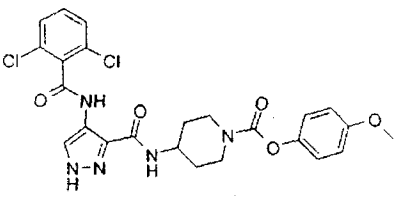
		piperidin-1-carboxílico. Purificación mediante cromatografía en columna [P.E.-EtOAc (1:1 - 0.1)].	
12		Procedimiento General A utilizando isopropil-éster del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (Preparación I). Purificación mediante LC/MS de preparación.	[M+H]⁺ 436 R_t 2.87
13		De acuerdo con el Ejemplo 2, pero utilizando N-metil-piperazina. Purificación mediante LC/MS de preparación.	[M+H]⁺ 551 R_t 2.78
		De acuerdo con el	[M+H] ⁺ 496

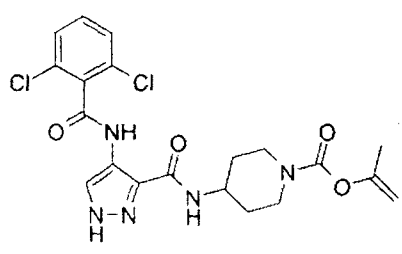
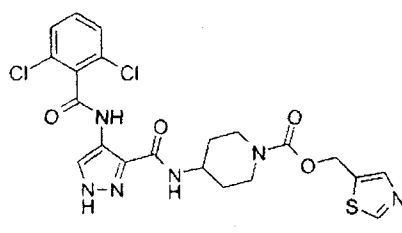
14		Ejemplo 2, pero utilizando dimetil- amina. Purificación mediante LC/MS de preparación.	R_t 1.97
15		De acuerdo con el Ejemplo 2, pero utilizando pirrolidina. Purificación mediante LC/MS de preparación	$[M+H]^+$ 522 R_t 2.04
16		De acuerdo con el Ejemplo 1, pero utilizando cloro- formato de vinilo.	$[M+H]^+$ 452 R_t 2.98
17		De acuerdo con el Ejemplo 4, utili- zando 3-hidroxi- propionitrilo.	$[M+H]^+$ 479 R_t 2.72
18		De acuerdo con el Ejemplo 4, utili- zando 2,2,2- trifluoro-etanol.	$[M+H]^+$ 508 R_t 11.67

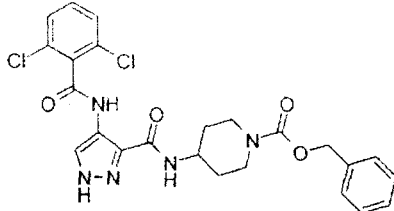
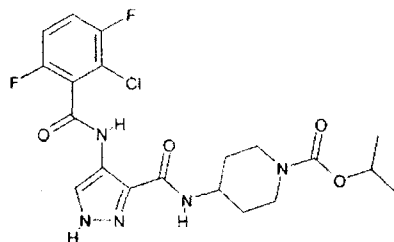
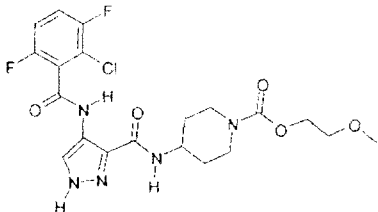
5			El producto crudo se dividió entre EtOAc y NaOH 2N, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua - no se necesitó purificación adicional.	
10	19		De acuerdo con el Ejemplo 4, utilizando 4-hidroxitetrahidro-pirano.	$[M+H]^+$ 510 R_t 2.80
15	20		De acuerdo con el Ejemplo 4, utilizando ciclopentanol. El producto crudo se dividió entre EtOAc y NaOH 2N, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua - no se necesitó purificación adicional.	$[M+H]^+$ 494 R_t 3.23

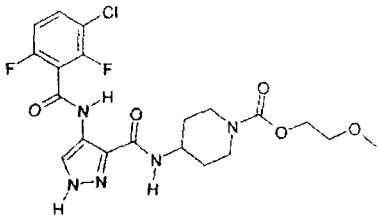
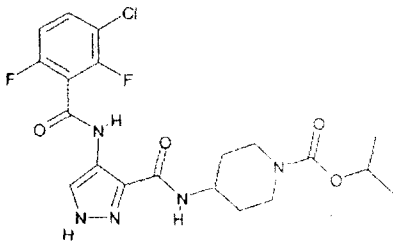
~~201~~

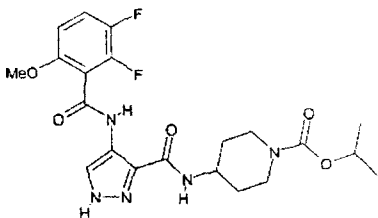
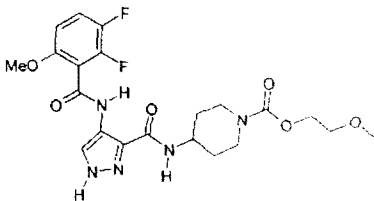
5			El producto crudo se dividió entre EtOAc y NaOH 2N, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua - no se necesitó purificación adicional.	
10	24		De acuerdo con el Ejemplo 1, utilizando cloroformato de metilo.	[M+H] ⁺ 440 R _t 2.92
15	25		De acuerdo con el Ejemplo 1, utilizando cloroformato de 1-cloro-etilo. Se utilizó Et ₃ N como una base, y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 20 horas.	[M+H] ⁺ 488 R _t 2.30
20	26		De acuerdo con el Ejemplo 1, utilizando cloroformato	[M+H] ⁺ 502 R _t 3.13

		de fenilo. Purificación mediante LC/MS de perparación.	
5 27		De cuerdo con el Ejemplo 1, utili- zando cloroforma-to de 4-fluoro-fenilo. Purificación mediante LC/MS de preparación.	$[M+H]^+$ 520 R_t 3.18
10 28		De acuerdo con el Ejemplo 4, utili- zando 4-metoxi- fenol. El producto crudo se dividió entre EtOAc y NaOH 2N, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre $MgSO_4$. Purificación mediante cromatografía en columna	$[M+H]^+$ 532 R_t 3.11

		[P.E.-EtOAc (1:1)].	
29		De acuerdo con el Ejemplo 1, utilizando cloroformato de (1-metil)-vinilo. Purificación mediante LC/MS de preparación.	[M+H]⁺ 466 R_t 2.95
30		De acuerdo con el Ejemplo 4, utilizando tiazol-5-metanol. El producto crudo se dividió entre EtOAc y NaOH 2N, y la fase orgánica se lavó dos veces y se secó sobre MgSO₄. Purificación mediante cromatografía en columna [P.E.-EtOAc (2:1 - 1:1)].	[M+H]⁺ 523 R_t 9.98
		De acuerdo con el	[M+H] ⁺ 516

31		Ejemplo 1, utilizando cloroformato de bencilo. Purificación mediante cromatografía en columna [P.E.-EtOAc (1:1)].	R_t 3.20
32		Preparación III y después IV, excepto que utilizando cloruro de 2-cloro-3,6-difluorobenzoylo, seguido por el Ejemplo 1, excepto que utilizando cloroformato de isopropilo, y DMF en lugar de THF.	$[M+H]^+$ 470.17 R_t 3.04
33		Preparación III y después IV, excepto que utilizando cloruro de 2-cloro-3,6-difluorobenzoylo, seguido	$[M+H]^+$ 486.15 R_t 2.71

		por el Ejemplo 1, excepto que utilizando cloro- formato de 2- metoxi-etilo, y DMF en lugar de THF.	
34		Preparación III y después IV, excepto que utili-zando cloruro de 3-cloro- 2,6-difluo- robenzoilo, segui-do por el Ejemplo 1, excepto que utilizando cloro- formato de 2- metoxi-etilo, y DMF en lugar de THF.	$[M+H]^+$ 486.15 R_t 2.81
35		Preparación III y después IV, excepto que utili-zando cloruro de 3-cloro- 2,6-difluo- robenzoilo, segui-do por el Ejemplo 1,	$[M+H]^+$ 470.14 R_t 3.11

		excepto que utilizando cloro- formato de isopropilo, y DMF en lugar de THF.	
36		Preparación V y después IV, excepto que utili-zando ácido 2,3-difluoro-6- metoxi-benzoico (Preparación XIV), seguido por el Ejemplo 1, excep-to que utilizando cloroformato de isopropilo, y DMF en lugar de THF.	$[M+H]^+$ 466.18 R_t 2.94
37		Preparación V y después IV, excepto que utili-zando ácido 2,3-difluoro-6- metoxi-benzoico (Preparación XIV), seguido por el Ejemplo 1, excep-to	$[M+H]^+$ 482.17 R_t 2.64

201

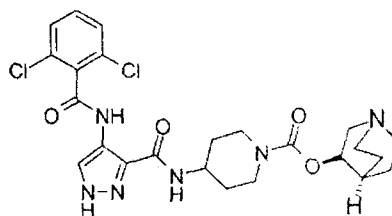
		que utilizando cloroformato de 2- metoxi-etio, y DMF en lugar de THF.	
--	--	--	--

5

EJEMPLO 38

Éster de 1-aza-biciclo[2.2.2]-oct-3-ilo del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico

10



15

El compuesto del título se puede preparar mediante el método del Ejemplo 4, pero utilizando R-3-quinuclidinol en lugar de carbinol de ciclopropilo. La purificación se puede llevar a cabo mediante cromatografía en columna utilizando P.E.-EtOAc (1:1) como el eluyente.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

20

EJEMPLO 39

Medición de CDK2 Activada/Ensayo de Actividad Inhibidora de Cinasa de Ciclina A (IC₅₀)

Se probaron los compuestos de la invención para determinar la actividad inhibidora de cinasa, empleando el siguiente protocolo.

25

La CDK2 activada/ciclina A (Brown y colaboradores, *Nat. Cell*

208

Biol. 1, páginas 438-443, 1999; Lowe, E.D. y colaboradores, *Biochemistry*, 41, páginas 15625-15634, 2002) se diluye hasta 125pM en regulador de ensayo con una concentración de 2.5X (MOPS 50 mM, pH de 7.2, β -glicerofosfato 62.5 mM, EDTA 12.5 mM, $MgCl_2$ 37.5 mM, ATP 112.5 mM, DTT 2.5 mM, ortovanadato de sodio 2.5 mM, 0.25 miligramos/mililitro de albúmina de suero bovino), y 10 microlitros mezclados con 10 microlitros de mezcla de sustrato de histona (60 microlitros de histona bovina H1 (Upstate Biotechnology, 5 miligramos/mililitro), 940 microlitros de H_2O , 35 μCi $\gamma^{33}P$ -ATP), y se agregan a placas de 96 pozos junto con 5 microlitros de diferentes diluciones del compuesto de prueba en sulfóxido de dimetilo (hasta el 2.5 por ciento). La reacción se deja proceder durante 2 a 4 horas antes de detenerse con un exceso de ácido ortofosfórico (5 microlitros al 2 por ciento). El $\gamma^{33}P$ -ATP que queda sin incorporarse en la histona H1, se separa de la histona H1 fosforilada sobre una placa de filtro Millipore MAPH. Los pozos de la placa MAPH se humedecen con ácido ortofosfórico al 0.5 por ciento, y luego se filtran los resultados de la reacción con una unidad de filtración al vacío Millipore a través de los pozos. En seguida de la filtración, el residuo se lava dos veces con 200 microlitros de ácido ortofosfórico al 0.5 por ciento. Una vez que se secan los filtros, se agregan 20 microlitros de cintilador Microscint 20, y entonces se cuentan en un Packard TopCount durante 30 segundos.

Se calcula el porcentaje de inhibición de la actividad de CDK2, y se grafica con el objeto de determinar la concentración del

compuesto de prueba requerida para inhibir el 50 por ciento de la actividad de CDK2 (IC_{50}).

EJEMPLO 40

Medición de CDK1 Activada/Ensayo de Actividad Inhibidora de Cinasa de Ciclina B (IC_{50})

El ensayo de CDK1/ciclina B es idéntico al de CDK2/ciclina A anterior, excepto que se utiliza CDK1/ciclina B (Upstate Discovery), y la enzima se diluye hasta 6.25 nM.

Los compuestos de la invención tienen valores IC_{50} menores de 20 μ M, o proporcionan una inhibición de cuando menos el 50 por ciento de la actividad de CDK2 en una concentración de 10 μ M. Los compuestos preferidos de la invención tienen valores IC_{50} menores que 1 μ M en el ensayo de CDK2 ó CDK1.

EJEMPLO 41

Ensayo de la Actividad Inhibidora de Cinasa GSK3- β

La GSK3- β (Upstate Discovery) se diluye hasta 7.5 nM en MOPS 25 mM, pH de 7.00, 25 miligramos/mililitro de albúmina de suero bovino, Brij-35 al 0.0025 por ciento, glicerol al 1.25 por ciento, EDTA 0.5 mM, $MgCl_2$ 25 mM, β -mercaptoetanol al 0.025 por ciento, ATP 37.5 mM, y 10 microlitros mezclados con 10 microlitros de mezcla de sustrato. La mezcla de sustrato para GSK3- β es de péptido-2 de sintasa de fosfo-glicógeno (Upstate Discovery) en 1 mililitro de agua con 35 μ Ci y ^{33}P -ATP. La enzima y el sustrato se agregan a placas de 96 pozos, junto con 5 microlitros de diferentes diluciones del compuesto de prueba en sulfóxido de dimetilo (hasta

el 2.5 por ciento). La reacción se deja proceder durante 3 horas (GSK3- β) antes de detenerse con un exceso de ácido orto-fosfórico (5 microlitros al 2 por ciento). El procedimiento de filtración es como para el ensayo de CDK2 activada/ciclina A anterior.

5 **EJEMPLO 42**

Actividad Anti-proliferativa

Las actividades anti-proliferativas de los compuestos de la invención se pueden determinar midiendo la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento celular en un número de
10 líneas celulares. La inhibición del crecimiento celular se mide utilizando el ensayo Alamar Blue (Nociari, M. M. Shalev, A., Bernias, P., Russo, C. *Journal of Immunological Methods* 1998, 213, 157-167). El método se basa en la capacidad de las células viables para reducir la resazurina hasta su producto fluorescente de resorufina.
15 Para cada ensayo de proliferación, las células se aplican a placas de 96 pozos, y se dejan recuperarse durante 16 horas antes de la adición de los compuestos inhibidores durante 72 horas adicionales. Al final del período de incubación, se agrega Alamar Blue al 10 por ciento (volumen/volumen), y se incuba durante 6 horas adicionales
20 antes de la determinación del producto fluorescente a 535 nanómetros de excitación/590 nanómetros de emisión. En el caso del ensayo de células no proliferativas, las células se mantienen en una confluencia durante 96 horas antes de la adición de los compuestos inhibidores durante 72 horas adicionales. El número de células viables se determina mediante el ensayo de Alamar Blue como antes.
25

213

Las líneas celulares se pueden obtener en ECACC (European Collection of Cell Cultures (Colección Europea de Cultivos Celulares)).

En particular, los compuestos de la invención se probaron con la línea celular HCT-116 (ECACC Referencia: 91091005) derivada de carcinoma de colon humano.

Se encontró que muchos compuestos de la invención tienen valores IC_{50} menores a 20 μM en este ensayo, y los compuestos preferidos tienen valores IC_{50} menores a 1 μM .

10 **EJEMPLO 43**

Determinación de la Biodisponibilidad Oral

La biodisponibilidad oral de los compuestos de la Fórmula (I) se puede determinar como sigue.

El compuesto de prueba se administra como una solución tanto intravenosamente como oralmente a ratones balb/C, en el siguiente nivel de dosis y en las siguientes formulaciones de dosis:

- 1 miligramo/kilogramo del IV formulado en sulfóxido de dimetilo al 10 por ciento/(2-hidroxi-propil)- β -ciclodextrina al 90 por ciento (25 por ciento en peso/volumen); y
- 20 • 5 miligramos/kilogramo de PO formulado en sulfóxido de dimetilo al 10 por ciento/agua al 20 por ciento/PEG200 al 70 por ciento.

En diferentes puntos del tiempo después de la dosificación, se toman muestras de sangre en tubos heparinizados, y se recolecta la fracción de plasma para el análisis. El análisis se lleva a cabo

212

214

mediante LC-MS/MS después de la precipitación de la proteína, y las muestras se cuantifican mediante su comparación con una línea de calibración estándar construida para el compuesto de prueba. El área debajo de la curva (AUC) se calcula a partir del nivel de plasma contra el perfil de tiempo mediante métodos convencionales. La biodisponibilidad oral se calcula como un porcentaje a partir de la siguiente ecuación:

$$\frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}} \times \frac{dosis_{iv}}{dosis_{po}} \times 100$$

EJEMPLO 44

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

(I) Formulación de Tableta

Se prepara una composición de tableta que contiene un compuesto de la Fórmula (I), mezclando 50 miligramos del compuesto con 197 miligramos de lactosa (BP) como diluyente, y 3 miligramos de estearato de magnesio como lubricante, y se comprime para formar una tableta de una manera conocida.

(ii) Formulación de Cápsula

Se prepara una formulación de cápsula mezclando 100 miligramos de un compuesto de la Fórmula (I) con 100 miligramos de lactosa, y llenando con la mezcla resultante cápsulas de gelatina dura opacas estándares.

(iii) Formulación Inyectable I

Se puede preparar una composición parenteral para administrarse mediante inyección, mediante la disolución de un

213

25

compuesto de la Fórmula (I) (por ejemplo, en una forma de sal) en agua conteniendo propilenglicol al 10 por ciento, para dar una concentración del compuesto activo del 1.5 por ciento en peso. Luego la solución se esteriliza mediante filtración, se llena en una ampollita, y se sella.

(iv) Formulación Inyectable II

Se prepara una composición parenteral para inyección disolviendo en agua un compuesto de la Fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) (2 miligramos/mililitro) y manitol (50 miligramos/mililitro), se filtra estéril la solución, y se llena en frascos o ampollitas sellables de 1 mililitro.

(v) Formulación Inyectable III

Se puede preparar una formulación para el suministro por inyección o infusión intravenosa, disolviendo el compuesto de la Fórmula (I) (por ejemplo, en una forma de sal) en agua a 20 miligramos/mililitro. Luego se sella el frasco y se esteriliza mediante su paso por autoclave.

(vi) Formulación Inyectable IV

Se puede preparar una formulación para el suministro por inyección o infusión intravenosa, disolviendo el compuesto de la Fórmula (I) (por ejemplo, en una forma de sal) en agua conteniendo un regulador (por ejemplo, acetato 0.2 M, pH de 4.6) a 20 miligramos/mililitro. Luego se sella el frasco y se esteriliza mediante su paso por autoclave.

214

(vii) Formulaci3n de Inyecci3n Subcut3nea

Se prepara una composici3n para la administraci3n subcut3nea, mezclando un compuesto de la F3rmula (I) con aceite de ma3z de grado farmac3utico, para dar una concentraci3n de 5 miligramos/mililitro. La composici3n se esteriliza y se llena en un recipiente adecuado.

(viii) Formulaci3n Liofilizada

Se ponen al3cuotas del compuesto formulado de la F3rmula (I) en frascos de 50 mililitros, y se liofilizan. Durante la liofilizaci3n, las composiciones se congelan utilizando un protocolo de congelaci3n de un paso a (-45°C). La temperatura se eleva hasta -10°C para el templado, luego se baja hasta la congelaci3n a -45°C, seguido por un secado primario a +25°C durante aproximadamente 3,400 minutos, seguido por un secado secundario con pasos incrementados de la temperatura hasta 50°C. La presi3n durante el secado primario y secundario se establece en 80 militor.

(ix) Formulaci3n de Soluci3n S3lida

El compuesto de la F3rmula (I) se disuelve en diclorometano/etanol (1:1) en una concentraci3n del 5 al 50 por ciento (por ejemplo, del 16 3 del 20 por ciento), y la soluci3n se seca por pulverizaci3n empleando las condiciones correspondientes a las estipuladas en la siguiente tabla. Los datos que se dan en la tabla incluyen la concentraci3n del compuesto de la F3rmula (I), y las temperaturas de entrada y salida de la secadora por pulverizaci3n.

Concentración de solución, peso/volumen	Temperatura de entrada	Temperatura de salida
16%	140°C	80°C
16%	180°C	80°C
20%	160°C	80°C
20%	180°C	100°C

Una solución sólida del compuesto de la Fórmula (I) y PVP, se puede llenar directamente en cápsulas de gelatina dura o de HPMC (hidroxi-propil-metil-celulosa), o se puede mezclar con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de volumen, derrapantes, o dispersantes. Las cápsulas podrían contener al compuesto de la Fórmula (I) en cantidades de entre 2 miligramos y 200 miligramos, por ejemplo de 10, 20, y 80 miligramos.

EJEMPLO 45

Determinación de la Actividad Antifúngica

Se puede determinar la actividad antifúngica de los compuestos de la Fórmula (I), empleando el siguiente protocolo.

Los compuestos se prueban contra un panel de hongos, incluyendo *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans*-ATCC 36082, y *Cryptococcus neoformans*.

Los organismos de prueba se mantienen sobre placas de ágar-dextrosa Sabourahd a 4°C. Se preparan suspensiones individuales de cada organismo, cultivando la levadura durante la noche a 27°C sobre un tambor giratorio, en un caldo base de levadura-nitrógeno (YNB) con aminoácidos (Difco, Detroit, Mich.), pH de 7.0, con ácido

218

merfolin-propansulfónico 0.05 M (MOPS). Luego la suspensión se centrifuga y se lava dos veces con NaCl al 0.85 por ciento antes de sonicar la suspensión celular lavada durante 4 segundos (Sonicador Branson, modelo 350, Danbury, Conn.). Se cuentan las
5 blastoesporas individuales en un hemocitómetro, y se ajustan hasta la concentración deseada en NaCl al 0.85 por ciento.

La actividad de los compuestos de prueba se determina utilizando una modificación de una técnica de microdilución de caldo. Los compuestos de prueba se diluyen en sulfóxido de dimetilo hasta
10 una proporción de 1.0 miligramos/mililitro, luego se diluyen hasta 64 microgramos/mililitro en caldo YNB, pH de 7.0, con MOPS (se utiliza fluconazol como el control), para proporcionar una solución de trabajo de cada compuesto. Utilizando una placa de 96 pozos, se preparan los pozos 1 y 3 a 12 con caldo YNB, se hacen diluciones de
15 10 veces de la solución del compuesto en los pozos 2 a 11 (los intervalos de concentración son de 64 a 0.125 microgramos/mililitro). El pozo 1 sirve como un control de esterilidad y en blanco para los ensayos espectrofotométricos. El pozo 12 sirve como un control de crecimiento. Las placas de microtitulación se inoculan con 10
20 microlitros en cada uno de los pozos 2 a 11 (el tamaño de inóculo final es de 10^4 organismos/mililitro). Las placas inoculadas se incuban durante 48 horas a 35°C. Los valores IC_{50} se determinan espectrofotométricamente midiendo la absorbencia a 420 nanómetros (Lector de Microplacas Automático, DuPont Instruments, Wilmington, Del.) después de la agitación de las placas durante 2 minutos con
25

217

219

una mezcladora de vórtex (Mezcladora Vorte-Genie 2, Scientific Industries, Inc., Bolemia, N.Y.). El punto final de la IC_{50} se define como la concentración más baja de fármaco que exhibe una reducción de aproximadamente el 50 por ciento (o más) del crecimiento, comparándose con el pozo de control. Con el ensayo de turbidez, esto se define como la concentración más baja de fármaco en la cual la turbidez en el pozo es <50 por ciento del control (IC_{50}). Las Concentraciones Citolíticas Mínimas (MCC) se determinan subcultivando todos los pozos de la placa de 96 pozos sobre una placa de Agar-Dextrosa Sabourahd (SDA), incubando durante 1 a 2 días a $35^{\circ}C$, y luego verificando la viabilidad.

EJEMPLO 46

Protocolo para la Evaluación Biológica del Control de Infección Fúngica de Planta Entera *in vivo*

Los compuestos de la Fórmula (I) se disuelven en acetona, con diluciones en serie subsecuentes en acetona, para obtener un rango de concentraciones deseadas. Los volúmenes de tratamiento finales se obtienen agregando 9 volúmenes de Tween-20^{MR} acuoso al 0.05 por ciento, o Triton X-100^{MR} al 0.01 por ciento, dependiendo del patógeno.

Luego se utilizan las composiciones para probar la actividad de los compuestos de la invención contra el añublo de jitomate (*Phytophthora infestans*) utilizando el siguiente protocolo. Se cultivan jitomates (cultivo Rutgers) a partir de semillas en una mezcla para macetas basadas en turba sin tierra, hasta que las plántulas sean de

218

219
220

10 a 20 centímetros de alto. Luego las plantas se rocían hasta escurrir con el compuesto de prueba, a un índice de 100 partes por millón. Después de 24 horas, las plantas de prueba se inoculan rociándolas con una suspensión acuosa de esporangios de *Phytophthora infestans*, y se mantienen en una cámara de rocío durante la noche. Entonces las placas se transfieren al invernadero hasta que se desarrolla la enfermedad en las plantas de control no tratadas.

También se emplean protocolos similares para probar la actividad de los compuestos de la invención para combatir el óxido café del trigo (*Puccinia*), el moho polvoso de trigo (*Erysiphe graminis*), trigo (cultivo Monon), añublo de hoja de trigo (*Septoria tritici*), y mancha Glume de trigo (*Leptosphaeria nodorum*).

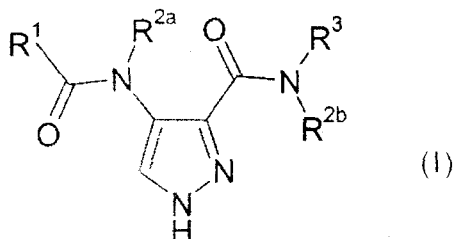
Equivalentes

Los ejemplos anteriores se presentan para propósitos de ilustrar la invención, y no deben interpretarse para imponer limitación alguna sobre el alcance de la invención. Será fácilmente aparente que se pueden hacer numerosas modificaciones y alteraciones a las modalidades específicas de la invención descrita anteriormente e ilustrada en los Ejemplos, sin apartarse de los principios subyacentes a la invención. Se pretende que todas esas modificaciones y alteraciones queden abarcadas por esta solicitud.

219

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal, tautómero, N-óxido, o solvato del mismo,

en donde:

R¹ se selecciona a partir de:

(a) 2,6-diclorofenilo;

(b) 2,6-difluorofenilo;

(c) un grupo fenilo 2,3,6-trisustituido, en donde los sustituyentes para el grupo fenilo se seleccionan a partir de flúor, cloro, metilo, y metóxilo; y

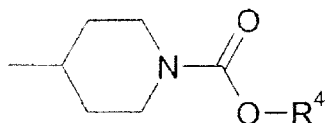
(d) un grupo R⁰, en donde R⁰ es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros del anillo; o un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de flúor, hidroxilo, ciano; hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- ó di-hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, y en donde uno o dos de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser opcionalmente reemplazados por un átomo o grupo seleccionado a partir de O, S, NH, SO, SO₂;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno hidrógeno o metilo;

y en donde:

A. Cuando R^1 es (2,6-dicloro-fenilo y R^{2a} y R^b son ambos hidrógeno; entonces R^3 se puede seleccionar a partir de:

(i) un grupo:



en donde R^4 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

B. en donde R^1 es (b) 2,6-difluoro-fenilo y R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno; entonces R^3 puede ser:

(ii) un grupo 4-piperidinilo N-sustituido, en donde el sustituyente N es alcoxi-carbonilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

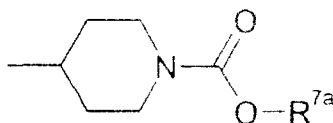
C. en donde R^1 es (c) un grupo fenilo 2,3,6-trisustituido, en donde los sustituyentes para el grupo fenilo se seleccionan a partir de flúor, cloro, metilo, y metoxilo; y R^{2a} , y R^{2b} son ambos hidrógeno; entonces R^3 se puede seleccionar a partir de los grupos (i) y (iii), como se define en la presente.

D. en donde R^1 es (d) un grupo R^0 , en donde R^0 es un grupo carbocíclico o heterocíclico, que tiene de 3 a 12 miembros de anillo; o un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de flúor, hidroxilo, ciano; hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- o di-hidrocarbilo-amino de 1 a 4 átomos de carbono, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros.

23

del anillo, y en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser remplazados opcionalmente por un átomo o grupo seleccionado a partir de O, S, NH, SO, SO₂; entonces R³ puede ser:

5 (iii) un grupo



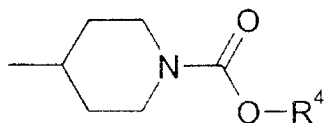
en donde R^{7a} se selecciona a partir de:

- 10
- hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido diferente de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
 - hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, flúor, cloro, metil-sulfonilo, acetoxilo, ciano, metoxilo; y un grupo NR⁵R⁶; y
 - 15
 - un grupo -(CH₂)_n-R⁸ en donde n es 0 ó 1, y R⁸ se selecciona partir de cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; oxa-cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono; fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de flúor, cloro, metoxilo, ciano, metilo, y trifluorometilo; un grupo aza-bicicloalquilo; y un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o dos miembros de heteroátomos del anillo seleccionados a partir de O, N, y S, y siendo opcionalmente sustituido por metilo, metoxilo, flúor, cloro, o un grupo NR⁵R⁶
 - 20

25 pero excluyendo los compuestos de ter-butil-éster del ácido 4-

{[4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-
piperidin-1-carboxílico.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde R^1 es (a) 2,6-dicloro-fenilo, R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno, y
5 R^3 es (i) un grupo:



en donde R^4 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; pero
excluyendo el compuesto de terbutil-éster del ácido 4-{[4-(2,6-
10 dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-
carboxílico.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en
donde R^4 se selecciona a partir de grupos metilo, etilo, isopropilo,
butilo normal, e isobutilo.

- 15 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en
donde R^4 es etilo o isopropilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en
donde R^4 es un grupo metilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
20 donde R^1 es 2,6-difluoro-fenilo, R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno, y R^3
es un grupo 4-piperidinilo N-sustituido, en donde el N-sustituyente es
alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde R^1 es un grupo fenilo 2,3,6-trisustituido, en donde los
25 sustituyentes para el grupo fenilo se seleccionan a partir de flúor,

cloro, metilo, y metoxilo; y R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno, y R^3 se selecciona a partir de grupos (i) y (iii) como se define en la reivindicación 1.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el grupo fenilo 2,3,6-trisustituido tiene un grupo flúor, cloro, metilo, o metoxilo en la posición 2.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el grupo fenilo 2,3,6-trisustituido tiene por lo menos dos sustituyentes presentes que se seleccionan a partir de flúor y cloro.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el grupo fenilo 2,3,6-trisustituido se selecciona a partir de los grupos 2,3,6-tricloro-fenilo, 2,3,3-trifluoro-fenilo, 2,3-difluoro-6-cloro-fenilo, 2,3-difluoro-6-metoxi-fenilo, 2,3-difluoro-6-metil-fenilo, 3-cloro-2,6-difluoro-fenilo, 3-metil-2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-3,6-difluoro-fenilo, 2-fluoro-3-metil-6-cloro-fenilo, 2-cloro-3-metil-6-fluoro-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-6-fluoro-fenilo, y 2-metoxi-3-fluoro-6-cloro-fenilo.

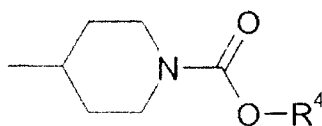
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el grupo fenilo 2,3,6-trisustituido se selecciona a partir de los grupos 2,3,6-tricloro-fenilo, 2,3,3-trifluoro-fenilo, 2,3-difluoro-6-cloro-fenilo, 2,3-difluoro-6-metil-fenilo, 3-cloro-2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-3,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-6-fluoro-fenilo, y 2-metoxi-3-fluoro-6-cloro-fenilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el grupo fenilo 2,3,6-trisustituido se selecciona a partir de los

226

grupos 2,3-difluoro-6-metoxifenilo, 3-cloro-2,6-difluoro-fenilo, y 2-cloro-3,6-difluoro-fenilo.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en donde R^3 es un grupo:



example
DJ EH

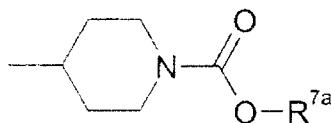
en donde R^4 es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R^4 es un grupo metilo, etilo, isopropilo, o terbutilo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R^4 es isopropilo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^4 es metilo.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en donde R^3 es (iii) un grupo:



en donde R^{7a} es como se define en la reivindicación 1.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^{7a} es un grupo alqueno de 2 a 4 átomos de carbono insustituído, tal como vinilo y 2-propenilo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde R^{7a} es vinilo.

225

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^{7a} es un grupo hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, flúor, cloro, metil-sulfonilo, acetoxilo, ciano, metoxilo; y un grupo NR^5R^6 .

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R^{7a} es un grupo metilo sustituido, un grupo etilo 1-sustituido, o un grupo etilo 2-sustituido, de preferencia un grupo etilo 2-sustituido, por ejemplo, un grupo etilo 2-sustituido en donde el 2-sustituyente es un sustituyente solo tal como metoxilo.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, o con la reivindicación 21, en donde el grupo hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido, está sustituido por NR^5R^6 y NR^5R^6 es dimetil-amino, o un anillo heterocíclico, seleccionado a partir de morfolina, piperidina, piperazina, N-metil-piperazina, pirrolidina, y tiazolidina.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^{7a} es un grupo $-(CH_2)_n-R^8$, en donde n es 0 ó 1, y R^8 es un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclopentilo, o un grupo oxa-cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, tal como tetrahidro-furanilo, y tetrahidro-piranilo.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde n es 0.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde n es 1.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en

donde R^{7a} es un grupo $-(CH_2)_n-R^8$, en donde n es 0 ó 1, y R^8 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de flúor, cloro, metoxilo, ciano, metilo, y trifluorometilo.

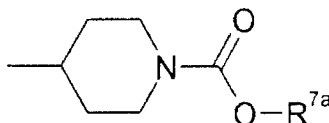
27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde (i) n es 0, y el grupo fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un fenilo insustituido, o un grupo 4-fluoro-fenilo) se une directamente al átomo de oxígeno del carbamato; o (ii) n es 1, y por lo tanto, el grupo fenilo opcionalmente sustituido forma parte de un grupo bencilo (por ejemplo, bencilo insustituido).

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^{7a} es un grupo $-(CH_2)_n-R^8$, en donde n es 0 ó 1, y R^8 es un grupo heteroarilo de 5 miembros, que contiene uno o dos miembros de heteroátomos del anillo seleccionados a partir de O, N, y S, y siendo opcionalmente sustituido por metilo, metoxilo, flúor, cloro, o un grupo NR^5R^6 .

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es (d), un grupo R^0 , en donde R^0 es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros del anillo; o un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de flúor, hidroxilo, ciano; hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- ó di-hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, y en donde uno o dos de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser opcionalmente reemplazados por un átomo o

229

grupo seleccionado a partir de O, N, S, NH, SO, SO₂; y R³ es (iii) un grupo:



5

en donde R^{7a} es como se define en la reivindicación 1.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en donde R⁰ es un grupo arilo o heteroarilo.

10

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R⁰ es un grupo fenilo, el cual está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes R¹⁵ seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, trifluoro-metilo, ciano, nitro, carboxilo, amino, mono- ó di-hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo; un grupo R^a-R^b, en donde R^a es un enlace, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c, ó NR^cSO₂; y R^b se selecciona a partir de hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, y un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxilo, amino, mono- ó di-hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, y en donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono pueden ser opcionalmente reemplazados por O, S, SO, SO₂, NR^c,

25

228

230

$X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, ó $X^1C(X^2)X^1$;

R^c se selecciona a partir de hidrógeno e hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

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

5 32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde los sustituyentes sobre R^0 se pueden seleccionar a partir del grupo R^{15a} , que consiste en halógeno, hidroxilo, trifluoro-metilo, ciano, nitro, carboxilo, 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, ó SO_2 , y R^b se selecciona a
10 partir de hidrógeno y un grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxilo, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos monocíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 6 miembros del anillo; en donde uno o
15 más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono pueden ser opcionalmente reemplazados por O, S, SO, SO_2 , $X^3C(X^4)$, $C(X^4)X^3$, ó $X^3C(X^4)X^3$; X^3 es O ó S; y X^4 es =O ó =S.

20 33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en donde R^0 junto con el grupo carbonilo al que está unido forma una fracción R^0-CO seleccionado a partir de grupos especificados en la Tabla 1 en la presente.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la fracción de R^0-CO se selecciona a partir de (i) los grupos A a BS en la Tabla 1; ó (ii) los grupos AJ, AX, BQ, BS, y BAI;

25 ó (iii) los grupos AJ, BQ, y BS; ó (iv) los grupos AJ, y BQ; ó (v)

29
23

229

los grupos BBD, BBI, y BBJ.

35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 34, en donde R^{7a} es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 17 a 28.

5 36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de:

Etil-éster del ácido 4-{{4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico;

10 Isopropil-éster del ácido 4-{{4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico;

Vinil-éster del ácido 4-{{4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico;

y sales, solvatos, tautómeros y N-óxidos de los mismos.

15 37. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en la forma de una sal, un solvato, ó N-óxido.

20 38. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 para utilizarse en la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por una cinasa dependiente de ciclina o por una cinasa-3 de sintasa de glicógeno.

25 39. Un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por una cinasa dependiente de ciclina o cinasa-3 de sintasa de glicógeno, cuyo método comprende administrar a un sujeto que lo necesite, un

232

compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37.

40. Un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o condición mediada por una cinasa dependiente de ciclina o cinasa-3 de sintasa de glicógeno, cuyo método comprende administrar a un sujeto que lo necesite, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37.

41. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición que comprende o se presenta a partir de un crecimiento celular anormal en un mamífero, cuyo método comprende administrar al mamífero un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal.

42. Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o condición que comprende o se presenta a partir del crecimiento celular anormal en un mamífero, cuyo método comprende administrar al mamífero un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal.

43. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición que comprende o se presenta a partir del crecimiento celular anormal en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en una cantidad efectiva para inhibir la actividad de una cinasa cdk (tal como cdk1 ó cdk2) o de cinasa-3 de sintasa de glicógeno.

231

44. Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o condición que comprende o se presenta a partir del crecimiento celular anormal en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en una cantidad efectiva para inhibir la actividad de una cinasa cdk (tal como cdk1 ó cdk2) o de cinasa-3 de sintasa de glicógeno.

45. Un método para inhibir una cinasa dependiente de ciclina o una cinasa-3 de sintasa de glicógeno, cuyo método comprende poner en contacto la cinasa con un compuesto inhibidor de cinasa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37.

46. Un método para modular un proceso celular (por ejemplo, la división celular), mediante la inhibición de la actividad de una cinasa dependiente de ciclina o de una cinasa-3 de sintasa de glicógeno, utilizando un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37.

47. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, para utilizarse en la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad, como se describe en la presente.

48. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, para la fabricación de un medicamento, en donde el medicamento es para cualquiera o más de los usos definidos en la presente.

49. Una composición farmacéutica, la cual comprende un

compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para administración oral.

51. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, para utilizarse en medicina.

52. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, para cualquiera de los usos y métodos estipulados anteriormente, y como se describe en cualquiera otra parte de la presente.

53. Un método para el diagnóstico y el tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediada por una cinasa dependiente de ciclina, cuyo método comprende: (i) rastrear a un paciente para determinar si una enfermedad o condición de la que esté o pueda estar sufriendo el paciente, es una que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra las cinasas dependientes de ciclina; y (ii) en donde se indique que la enfermedad o condición de la que está sufriendo el paciente es así susceptible, administrar posteriormente al paciente un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37.

54. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado o condición de enfermedad

735

en un paciente que se haya rastreado y que se haya determinado que está sufriendo de, o que esté en riesgo de sufrir de, una enfermedad o condición que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra la cinasa dependiente de ciclina.

55. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, para utilizarse en la inhibición del crecimiento tumoral en un mamífero.

56. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, para utilizarse en la inhibición del crecimiento de células tumorales (por ejemplo, en un mamífero).

57. Un método para inhibir el crecimiento tumoral en un mamífero (por ejemplo, un ser humano), cuyo método comprende administrar al mamífero (por ejemplo, un ser humano), una cantidad inhibidora del crecimiento tumoral efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37.

58. Un método para inhibir el crecimiento de células tumorales (por ejemplo, las células tumorales presentes en un mamífero, tal como un ser humano), cuyo método comprende poner en contacto las células tumorales con una cantidad inhibidora del crecimiento de células tumorales efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37.

59. Un proceso para la preparación de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, cuyo proceso comprende:

234

237

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 July 2006 (27.07.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/077419 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 453/02 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A01N 43/56 (2006.01)

Figuerola [ES/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). PHILLIPS, Theresa, Rachel [GB/GB]; 3 Cumberland Drive, Bollington, Macclesfield SK10 5BR (GB).

(21) International Application Number:

PCT/GB2006/000196

(74) Agents: HUTCHINS, Michael, Richard et al.; M.R. Hutchins & Co., 23 Mount Sion, Tunbridge Wells, Kent TN1 1TZ (GB).

(22) International Filing Date: 20 January 2006 (20.01.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/646,217 21 January 2005 (21.01.2005) US
0501480.8 22 January 2005 (22.01.2005) GB
0501748.8 27 January 2005 (27.01.2005) GB
60/651,339 9 February 2005 (09.02.2005) US

(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, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTEX THERAPEUTICS LIMITED [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WYATT, Paul, Graham [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). BERDINI, Valerio [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). WOODHEAD, Andrew, James [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). NAVARRO, Eva,

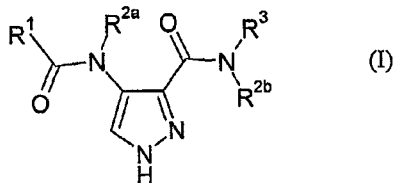
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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

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.

(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES FOR THE INHIBITION OF CDK'S AND GSK'S



(57) Abstract: The invention provides compounds of the formula (I) or a salt, tautomer, solvate or N-oxides thereof; wherein: R¹ is selected from (a) 2,6-dichlorophenyl; (b) 2,6-difluorophenyl; (c) a 2,3,6-trisubstituted phenyl group wherein the substituents are fluorine, chlorine, methyl or methoxy; and (d) a group R⁰ wherein R⁰ is a 3-12 membered carbocyclic or heterocyclic group; or optionally substituted C₁₋₈ hydrocarbyl; R^{2a} and R^{2b} are each hydrogen or methyl; and R³ is as defined in the claims. The compounds have activity as inhibitors of Cyclin Dependent Kinases (CDK) and Glycogen Synthase Kinases (GSK) kinases and are useful in the treatment or prophylaxis of disease states or conditions mediated by the kinases.

WO 2006/077419 A1

236

238

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/000196

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. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 39-46, 53,57 and 58 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.
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.

237

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2006/000196

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D453/02 C07D401/14 C07D401/12 A61K31/44 A61K31/4545
 A61K31/506 A61P35/00 A01N43/56

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)

C07D A61K A61P A01N

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, PAJ, WPI Data, CHEM ABS 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 2004/014864 A (ASTEX TECHNOLOGY LIMITED; BERDINI, VALERIO; PADOVA, ALESSANDRO; SAXTY,) 19 February 2004 (2004-02-19) page 1, line 2 - page 1, line 7; claims; examples 30,34,38	1-59

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March 2006

Date of mailing of the international search report

27/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Schmid, A

239

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/000196

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004014864 A	19-02-2004	AU 2003255779 A1	25-02-2004
		EP 1534685 A1	01-06-2005
		JP 2006500348 T	05-01-2006

238

PATENT COOPERATION TREATY

NEGATIVE

27 03 2006

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT.....

To:

M.R. HUTCHINS & CO.
Attn. Hutchins, Michael R.
23 Mount Sion
Tunbridge Wells
Kent TN11 1TZ
UNITED KINGDOM

Diary ✓
Prog ✓
Recd

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)

27/03/2006

Applicant's or agent's file reference

AST71 (WO)

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/GB2006/000196

International filing date
(day/month/year)

20/01/2006

Applicant

ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

1. ☒ 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 two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

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 90bis.1 and 90bis.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



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

Authorized officer

Eva Brell

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AST71 (WO)	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2006/000196	International filing date (day/month/year) 20/01/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/01/2005
Applicant ASTEX THERAPEUTICS LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PYRAZOLE DERIVATIVES FOR THE INHIBITION OF CDK'S AND GSK'S

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

- ☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2006/000196

243

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D453/02 C07D401/14 C07D401/12 A61K31/44 A61K31/4545
 A61K31/506 A61P35/00 A01N43/56

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)

C07D A61K A61P A01N

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, PAJ, WPI Data, CHEM ABS 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 2004/014864 A (ASTEX TECHNOLOGY LIMITED; BERDINI, VALERIO; PADOVA, ALESSANDRO; SAXTY,) 19 February 2004 (2004-02-19) page 1, line 2 - page 1, line 7; claims; examples 30,34,38 -----	1-59



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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

14 March 2006

Date of mailing of the international search report

27/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Schmid, A

242

244

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/000196

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. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 39-46, 53,57 and 58 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.
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.

243

245

International application No

PCT/GB2006/000196

~~244~~

PATENT COOPERATION TREATY

246

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.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.
PCT/GB2006/000196

International filing date (day/month/year)
20.01.2006

Priority date (day/month/year)
21.01.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D453/02 C07D401/14 C07D401/12 A61K31/44 A61K31/4545 A61K31/506 A61P35/00 A01N43/56

Applicant
ASTEX THERAPEUTICS 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 43bis.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 66.1bis(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:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Schmid, A

Telephone No. +49 89 2399-8591



245

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/GB2006/000196

247

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 filed, 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:

246

248

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/GB2006/000196

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. 39-46,53,57,58

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 39-46,53,57,58 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

247

249

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/GB2006/000196

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-59
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-59
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-38,47-52,54-56,59
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

248

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/GB2006/000196

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1) Claims 39-46, 53, 57 and 58 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) The present compounds differ from the closest prior art represented by WO-2004/014864 (especially examples 30, 34 and 38) in the fact that there exists an indazole ring instead of the present pyrazole one and the present substituent R₁ is missing in the relevant examples of WO-2004/014864.

Accordingly the present subject-matter is novel pursuant to Article 33(2) PCT.

- 2) A skilled person looking for alternative CDK and GSK inhibitors would surely not try to replace an indazole ring by the present pyrazole substituent and additionally use a substituent according to the present group R₁ with a reasonable expectation to obtain compounds exhibiting the desired properties which could be proved by the applicant on pages 66, 132 and 133.

Therefore, the present subject-matter also involves an inventive step with regard to Article 33(3) PCT.

252

RECEIVED
PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HUTCHINS, Michael, Richard
M.R. Hutchins & Co.
23 Mount Sion
Tunbridge Wells
Kent TN1 1TZ
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day month year) 23 March 2006 (23.03.2006)	
Applicant's or agent's file reference AST71 (WO)	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2006/000196	International filing date (day month year) 20 January 2006 (20.01.2006)
International publication date (day month year) Not yet published	Priority date (day month year) 21 January 2005 (21.01.2005)
Applicant ASTEX THERAPEUTICS 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
21 January 2005 (21.01.2005)	60/646,217	US	01 March 2006 (01.03.2006)
22 January 2005 (22.01.2005)	0501480.8	GB	07 March 2006 (07.03.2006)
27 January 2005 (27.01.2005)	0501748.8	GB	03 February 2006 (03.02.2006)
09 February 2005 (09.02.2005)	60/651,339	US	07 March 2006 (07.03.2006)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Gijsbertus Beijer

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Telephone No. +41 22 338 95 61

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

CSI6VLE

251

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2006/077419
PCT/GB2006/000196

From the INTERNATIONAL BUREAU

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:

31 AUG 2006

HUTCHINS, Michael, Richard
M.R. Hutchins & Co.
23 Mount Sion
Tunbridge Wells
Kent TN1 1TZ
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 24 August 2006 (24.08.2006)		
Applicant's or agent's file reference AST71 (WO)		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/GB2006/000196	International filing date (day/month/year) 20 January 2006 (20.01.2006)	Priority date (day/month/year) 21 January 2005 (21.01.2005)
Applicant ASTEX THERAPEUTICS LIMITED et al		

- 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).
- 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 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
27 July 2006 (27.07.2006)

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).

- 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 93bis.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.

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 22 338 82 70	e-mail: pt02@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

 254
 WO 2006/077419
 PCT/GB2006/000196

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE
 INFORMING THE APPLICANT OF THE
 COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
 APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES
 WHICH 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

RECEIVED**31 MAY 2007**

Date of mailing (day/month/year) 24 May 2007 (24.05.2007)		
Applicant's or agent's file reference AST71 (WO)		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/GB2006/000196	International filing date (day/month/year) 20 January 2006 (20.01.2006)	Priority date (day/month/year) 21 January 2005 (21.01.2005)
Applicant ASTEX THERAPEUTICS 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 not apply**, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.

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 apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
 27 July 2006 (27.07.2006)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

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 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 93bis.1:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, LY, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, SM, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

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 or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **30 MONTHS** from the priority date.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (30 or 31 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 22 338 32 70	e-mail: pt02.pct@wipo.int

M.R. HUTCHINS & CO

*Chartered Patent Attorneys
European Patent Attorneys
European Trade Mark Attorneys
Registered Trade Mark Agents*

23 Mount Sion
Tunbridge Wells
Kent TN1 1TZ
United Kingdom

Tel: 01892 539659
fax: 01892 528720
e-mail: mail@mrhutchins.com

DATA SHEET AND FILING INSTRUCTIONS

Our Case Reference: AST71

Astex Case Reference: P0093

Novartis Reference: 34648

Please file a new PCT national phase patent application in your country by:

21st July 2007 (30 month deadline)

or

21st August 2007 (31 month deadline)

whichever is applicable, on the basis of the enclosed documents and the following data:

1. International Patent Application Number

PCT/GB2006/000196

2. International Publication Number

WO 2006/077419

3. Applicant

ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

436 Cambridge Science Park,
Milton Road,
Cambridge CB4 0QA,
United Kingdom.

A company organised and existing under the laws of England, United Kingdom.

N.B. The International application was filed in the name of Astex Therapeutics Limited but the two UK priority applications were filed in the name of Astex Technology Limited prior to their change of name to Astex Therapeutics Limited on 27th June 2005. If you require a certified copy or notarised/legalised copy of the name change certificate, please let us know.

4. International Filing Date

20 January 2006

5. Convention Priorities (4)

256

Data Sheet and filing instructions continued
Our Case Reference: AST71
Astex Case Reference: P0093
Novartis Reference: 34648

- | | |
|---|--------------------------------------|
| (1) US provisional patent application US 60/646,217 | Filed: 21 st January 2005 |
| (2) UK Patent Application GB 0501480.8 | Filed: 22 nd January 2005 |
| (3) UK Patent Application GB 0501748.8 | Filed: 27 th January 2005 |
| (4) US provisional patent application US 60/651,339 | Filed: 9 th February 2005 |

6. Inventors

- (1) Valerio BERDINI, an Italian citizen
- (2) Adrian Liam GILL, a British citizen
- (3) Eva Figueroa NAVARRO, a Spanish citizen
- (4) Michael Alistair O'BRIEN, a British citizen
- (5) Theresa Rachel PHILLIPS, a British citizen
- (6) Gary TREWARTHA, a British citizen
- (7) Andrew James WOODHEAD, a British citizen
- (8) Paul Graham WYATT, a British citizen

The address for inventors (1), (4), (6) and (7) is:

436 Cambridge Science Park,
Milton Road,
Cambridge, CB4 0QA,
United Kingdom

The address for inventor (2) is:

CVGI Medicinal Chemistry
3S101 Mereside
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
United Kingdom

The address for inventor (3) is:

35 Romsey Road,
Cambridge
CB1 3DD
United Kingdom

~~255~~

25X

Data Sheet and filing instructions continued
Our Case Reference: AST71
Astex Case Reference: P0093
Novartis Reference: 34648

The address for inventor (5) is:

3 Cumberland Drive
Bollington
Macclesfield
SK10 5BR
United Kingdom

The address for inventor (8) is:

Division of Biological Chemistry & Molecular Microbiology
University of Dundee
Dow Street
Dundee DD1 5EH

7. Applicant's Entitlement to File a Patent Application

The applicant is entitled to the rights in the invention described in the patent application by virtue of contracts of employment with the inventors and the operation of Section 39 of the UK Patents Act 1977.

8. International Classification

Main classifications C07D; A61K; A61P, A01N

Detailed classifications: C07D 453/02; C07D 401/14; C07D 401/12; A61K 31/44; A61K 31/4545; A61K 31/506; A61P 35/00, A01N 43/56

9. Translations

Where translations of the patent specification or any priority documents from English into the language of your country are required, please prepare the necessary translations at your end unless our accompanying instructing letter indicates otherwise.

10. Renewal Fees and Requests for Examination

In the event that any renewal fees become due within 6 months of filing the application, these should be paid automatically.

Similarly, if any requests for examination or confirmation that the applicant wishes to proceed with the application are due within 6 months of filing the application, these should also be made automatically.

250

Data Sheet and filing instructions continued
Our Case Reference: AST71
Astex Case Reference: P0093
Novartis Reference: 34648

If any requests for examination or renewal fees are due more than 6 months after filing the application, please send us a reminder and seek our instructions before proceeding (but see item 12 below)

11. Correspondence & Invoices

Please send out correspondence and relevant documents as follows:

- (a) All correspondence and relevant documents including copies of invoices should be sent to the above address of M.R. Hutchins & Co.
- (b) Original invoices and copies of all correspondence and documents, should be sent to:

Novartis International AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002
Basel
SWITZERLAND

quoting the Novartis case reference: **34648**

Please apply any discounts that you may previously have agreed with Novartis.

- (c) Copies of all correspondence, including copies of invoices, should also be sent by mail, fax or e-mail where appropriate to:

Dr Michelle Jones
Astex Therapeutics Limited
436 Cambridge Science Park,
Milton Road,
Cambridge CB4 0QA,
United Kingdom

Tel: +44 1223 226 230

Fax: +44 1223 226 201

E-mail: M.Jones@astex-therapeutics.com

- (d) All e-mails should also be copied to Silke Schnerr [S.Schnerr@astex-therapeutics.com]

12. General

No demand for International Preliminary Examination was made for this application.

The application should be filed no later than 2 days before the deadline. Please advise us by fax or e-mail before the deadline as soon the application has been filed.

759

Data Sheet and filing instructions continued
Our Case Reference: AST71
Astex Case Reference: P0093
Novartis Reference: 34648

Please note that this application (and any patents arising therefrom) should be maintained in force at all times and under no circumstances should be abandoned unless you receive explicit instructions from us to the contrary. We shall endeavour to provide you with timely instructions but, in the event that we are unable to do so, we request that you take the minimum action necessary to keep the application or patent alive.

If there are any further items of information or documents that you need in connection with the filing of the application, please let us know as soon as possible.

Thank you for your cooperation.

M.R. Hutchins & Co.

Retiro folios 259 y 260
"Tuyetas"

267
260

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-075247- -00000-0000

Fecha: 2007-07-24 16:22:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 260



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M. Neiva C.
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

262
261

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

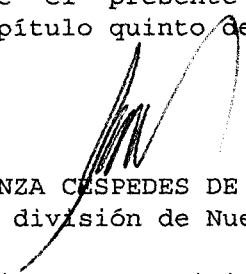
REFERENCIA	Radicación No.	7 75247
	Solicitud internacional	PCT/GB2006/000196
	Fecha inicio fase nacional	21/08/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12514

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. 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.

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.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 25.08.2007
adpall