SUPERINIENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

IIIIIIINO. (ijjJjJi!JjI1VIJII FØcha: 200840-1017:00:04 Dep. 2020 NUECREACIOME

Ira. 11 PATENTEIYII Eve: 37$ FASENACIONALI - Act. 411 PRESENTACION Folios: 388
FORMULARtO ÜNICO _1
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

OSOLICITUD05:

(]Patente do Invenciôn Pak"ftdoModelocloUlifidad

Capituo I ICituIa II

(,) Nombre: BANVU PHARMACEUTICAL Co., LTD. S IDENTIFICACIÔN

Dlrección: Kltanomam Square. 143-12, Kudankita, Chiyoda4w, CC. I I NIT [j
TE TOKIO, 1028667, JAPON
Nacianalidad o domicile: JAPON CE. I I Otro I I

Lugar deConatltución: JAPON
Cual:

Telfono: Fax:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Avda, Carrera 24 No. 37-31 Of. 202 BOGOTAD,COLOMBlA

244409$ Fax: 2442496

IDENTIFECACIÔN

Nfl I I

01 I Otrot. -1

Cul
nero: 19.270.955 T.P. 43308 C.S.J. BOGOTA

Nonibre 0 -

INVj (ES)
Direcclón: VER HOJA ANEXA

Nacionalldad o OomicIIlo:
0 PCT ’(86)

’J Soticftud Internaclonal No. PCtIJP287(059406 Fecha: 25-04 07

INVENTORIES

1) SAKAMOTO.loshihiro
Tsukuba Research Instithte,3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002811, JAPON Naciorialidad: Japones

2) sUNAMIhtOSPH ’
Tsukuba Research lnstitute,3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002811, JAPON Nacionaidad: JaponØs

3) YAMAMOTO(Fuyuki "
Tsukuba Research Institute,3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON Nacionaftdad: JaponØs

4) NIIYAMA, iEeæji Tsukuba Research Institute,3,

Okubo, Tsukuba-shi, tbaraki, 3002611, JAPON Nacionaildad:. JaponØs

5) BAMBA, Mkoto
Tsukuba Research Ins6tute,3,
Okubo, Tsukuba-sh,, Ibaraki, 3002611, JAPON Nacionaildad: /àponØs

6) TAKAHASHfKeiji ’
Tsukuba Research Institute,3,
OkubÆ, Tsukuba-shi,lbaraki, 3002611, JAPON Nacionaildad: JaponØs

7) FURUYAMA,lldetomo
Tsukuba Research tnstitute,3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON Nacionalidad: JaponØs

8) SAGARA/Takeshi ’ Tsukuba Research Institute,3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON Nacionalidad: JaponØs

9) OTSUKI,1Sachie ’
Tsukuba Research Insttute,3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON Nacionalidad: JaponØs

10) N$SHlBATAJToshihide<
Tsukuba Research lnstitute,3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON Nacionaidad:)aPonØs

11) YOSHIZUMI, 1rakashr’
Tsukuba Research Institute,3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON NacionIidad: JaponØs

12) HIRAI, 1irosht
Tsukuba Research Institute,3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON Nacionaildad: JaponØs

Ll

PCT To:

NOTTF1CATIONCONCE1N[NG Banyu Pharmaceutical Co.,.id.
SUBMISSION OR TRANSMFrrAL, Kitanomaru Square
OF DOCUMENT 1-13-12, Kudankita
Chlyoda-ku, Tokyo 1028667
JAPON

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

of nailing (day/monA...
28 June 2007

Alicmaoragms file refreuce S IMPORTANT NOTIFICATION

Xiotia1 appjxoation No lnteaiatlonal filing date (day/montWyear)
PCT/JP2007/059408 25 April 2007 (25.04.2007)

=publication date (day/month/year) Ptiar4 date (day/month/year)
yet publIshed 27 April 2006 W.04.2006)

A licant

Banyu Pharmaceutical Co,, Ltd. et al

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 nether 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).

(ifapplicable) The letters ’NR" aparing in the tight-hand column denote a priority document which, nntI tenf iullEngj. 1hisJInrni 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 171(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an
opportunity, upon antry Into the national phase, to furnish the document within a time limit which is reasonable under the
circumstances.

(Ifapplzcable)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 171(0) or (,) (thepriority document was received after the time limit prescribed in Rule 171(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 171(b)) Even though the priority document was not finnished in compliance with Rule 171(4) 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 171(o) 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 dat S

Bdurity No (’.nnntry nr I C000

The International
34,chemin des Colombettes
Geneva Switzerland
- -Facsimile

Telephone

Solicitud de patente n.° 2006-124208

At

L4n

[Nombre del documento] Solicitud de patente
[Nürnóro de referencia] BYO 1 84PV
[Dirigido a] Comisionado, Oficina de patentesjaponesa
[Clasificación internacionalde patentes] C07D471/00
[Inventor]
[Dirección] do Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo,

[Nombre]
[Inventor]
[Direeciön]

[Nombre]
[Inventor]
[Dirección]

[Nombre]
[Inventor]
[Dirección]

[Nombre]
[Inventor]
[DirecciOn]

[Nombre]
[Inventor]
[Direccion]

[Nombre]
[Inventor]
[Dirección]

[Nombre]
[Inventor]
[Direcciôn]

[Nombre]
[Inventor]

Tsukuba-shi, IBARAKI
Toshihiro SAKAMOTO

do Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, IBARAKI
Satoshi SUNAMI

do Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, IBARAKI
Fuyuki YAMAMOTO

do Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, IBARAKI
Kenji NIIYAMA

do Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, IBARAKI
Makoto BAMBA

do Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, IBARAKI
Keiji TAKAHASHI

do Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, IBARAKI
Hidetomo FURLTYAMA

do Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, IBARAKI
Yasuhiro GOTO

- 2-

Solicitud de patente n.° 2006-124208

[Dirección] do Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo,
Tsukuba-shi, IBARAK1
[Nombre] Takeshi SAGARA
[Inventor]
[Dirección]

[Nombre]
[Inventor]
[Direccion]

[Nombre]
[Inventor]
[Dirección]

[Nombre]
(Inventor]
IDireccion]

do Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, I13ARAKI
Sachie OTSUKI

do Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, II3ARAKI
Toshihide NISHIBATA

do Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, II3ARAKI
Takashi YOSHIZUMI

do Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, IBARAKI
[Nombre] Hiroshi HIRAL
[Solicitante]
[Nürnero de identificaión] 000005072
[Nombre] Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.
[Representante] Haruhiko HIRATE
[Nimero de telØfono] 03(6272)1028
[Lndicación de la tarifa oficil]
[N0mc depósito rara el prepago] 013077
[Cantidad abonada 16000 Yenes
{Lista de artloulos presenta4s]
[Nombre del articulo] Reivindicaciones
[Nombre del articulo] Memoria descriptiva
[Nombre del articulo] RESUMEN

- 3-

Solicitud do patente n.° 2006-124208

’4

4

[Denominación del documento] Reivindicaciones [Reivindicación 11
Un compueto de una formula general (II):
ka 1]
r,l
R2

N --T’

(I)

R4LNLN

en la quo
Ar’ es un gripo arilo o un grupo heteroaroræÆtico,que puede tener un sustituyente que se
selecciona a partir de un grupo constituido por un Ætomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanoilo
10 inferior, un grupo hidroxi(alquil inferior)amino, un grupo carbamoilo, un grupo hiclroxi(alquil inferior)carbamoilo, un grupô heteroaromÆtico opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior,y
un grupo do -Qi-A l-Q2..A2(j 1 a1b;
A1es un enlee sencillo, un Ætomo de oxigenoo un Ætornode azufre, o es un grupo imino
opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior;
15 A2 es un Ætomode nitrOgeno, 0 es un grupo metino o un grupo 1 -vinil-2-ilideno opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxialquilo
inferior;
Qi es un enlace sencillo, un grupo carbonilo, o un grupo metileno opcionalmente
sustituido por un grupo alquilo, inferior;
20 Q2 es un enlace sencillo, o un grupo etileno opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior;
RI a y Rib s independientemente an Ætomode hidrógeno, an grape alquilo inferior o
un grupo hidroxialquilo inferor, o conjuntaniente forman un grape alquileno inferior en ci que uno o
dos o mÆs gruposmetileno qike constituyen el grupo aiquileno inferior pueden estar reemplazados
25 independientemente per un Ætomode oxIgeno, un Ætomode azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo, un grupo vinileno o un grupo de -N(Rl C)., y/o sustituidos por un grupo hidroxilo o
un grupo alquilo inferior;
RI C es un Ætmode hidrógeno, un grupo alquenilo inferior o un grupo de Q3
A3(Rld)RIe;

-4-

)C9
de patente n.° 2006-124208

4

A3 es un Ætonode nitrogeno, o es un grupo metino 0 un grupo 1 -vinil-2-flideno
opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo, un grupo aiquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior;
Q3 es un enlace simple o un grupo aiquileno inferior, on ci que uno o dos a mÆsgrupos
5 metileno que constituyen ci rupo aiquileno inferior pueden estar reemplazados independientemente por
un atomo de oxigeno, un Æto a de azufre, un grupo carbonilo, un grupo sulfrnilo un grupo Sulfonulo!,
y/o pueden estar sustituidos or un Ætomode halogeno, un grupo cianO, grupo hidroxilo, 0 Ufl grupo aiquilo inferior;
Rid y Ries n independienternente un Ætomo de hidrôgeno, un Ætomo de halógeno, un
10 grupo ciano, un grupo hidro 110, in grupo aiquilo iqferior 0 Ufl grupo hidroxialqullo inferior, a
conjuntament firian un gripo aiquileno inferior on el que uno a dos a mÆs gruposmetileno que constituyen ci grupo alquile o inferior pueden estar reemplazados independientemente par un Ætomo de oxfgeno, un Ætomo deazufre un grupo sulfmilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo, un grupo
vinileno 0 tin grupo de -N(R f), y/o sustituidos por tin grupo hidroxio a un grupo aiquilo inferior;
15 Rifes un at mode hidrógeno, tin grupo aiquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior,
un grupo aiquenulo inferior un grupo alcanoilo inferior;
RI es un grtpo aiquilo inferior, un grupo.aiquenilo inferior, un grupo aiquinilo inferior o
ini grupo cicloalquilo inferkr opcionalmente sustituido por tin Ætomode haiógeno, o es un grupo arilo, un grupo araiquilo 0 un grupo i4teroaromaticO que opcionalmente tiene tin sustituycnte que Se selecciona a
20 partir de tin grupo constituldbi por tin Ætomo de halógeno, un grupo dana, tin grupo amino y un grupo
aiqullo inferior,
R2 es un Ætmo debidrØgeno, un grupo aiquilo inferior, tin grupo aiquenilo inferior o un
grupo alquunulo inferior, a es un grupo arilo,un grupo araiquilo a tin grupo heteraaromÆticoque opcionalmente tiene un sustiuyonte que se selecciona a partir de un grupo constituido par tin Ætomode
25 halógeno, un grupo ciano, uI grupo nitro, un grupo earboxilo, tin grupo de -Q4-A4(RI g)RI h y wi grupo
de -Q5-Ara, on las que uno o dos a mÆsgrupos metileno que constituyen ci grupo aiquilo inferior, ci
grupO a1queni irior ci grupo aiquiniio inferior pueden estar reemplazados independientemente par
un Ætomo deoxigeno, un Æto no deazufre, un grupo sulflnilo, tin grupo sutfonilo, un grupo carbonilo un grupo de N(RiJ)-, ybo sustitjidds por un Ætamode balogeno;
30 A4 es un 4tc ma de nitrOgeno, a es un grupo metino opcionalmente sustituido par un
â tomo de halôgeno, tin grupo bidroxilo, un grupo alquiio.inferior o un grupo hidroxialquiio inferior;
Ara es un grupo aria a un grupo heteroaromÆtico,que puede tener un sustituycnte que se
selecciona a partir de tin gru constituido por un Ætomo de haiOgeno, un grupoaiquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, tin grup D hidroxiaiquilo inferior y tin grupo alcaxi inferior;
35. Q4 es un en ace simple a un grupo aiquileno inferior, en ci que uno o dos a mÆsgrupos
metileno, que constituyen ci rupo aiquileno inferior pueden estar independientemente reempiazados par
un Ætamo deoxigeno a tin g pa carbonilo, ybo sustituidos par tin grupo aiquilo inferior;

Solicitud de patente n.° 2006-124208

MAO

es un enlace sencillo, un Mom de oxigeno, un Ætorno deazufre, un grupo carbonilo o
un grupo aiquileno inferior, en ci que uno o dos o rnÆsgrupos metileno que constituyen el grupo
aiquileno inferior pueden estr reemplazados independientemente por un Ætomodo oxigeno, un Ætornodo azufre 0 Ufl grupo carbonilo, ’/o sustituidos por un Ætomo delialógeno o un grupo aiquilo inferior;
5 Rig y Ri h Sfl independientemente un Ætomo de hidrógeno, un Mom do halogeno, un
grupo cano, un grupo hidroxilo, un grupo aiquilo inferior, un grupo (alcoxi inferior)aiquilo inferior, un grupo alcanoIlo inferior, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo, 0 Ufl grupo (aiquil inferior)sulfonilo, o
fornian conjuntarnente wi gnpo alquileno inferior, en ci que uno o dos o rnÆs gruposmetileno que constituyen el grupo alquileno inferior pueden estar reempiazados independientemente por un Ætomodo
10 oxigeno, un Ætomo de azufre,un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, nfl grupo carbonilo o Ufl grupo do - N(RI 1) y/o sustit iidos por ui Ætomo de halógeno o un grupo aiquilo inferior;
iti i es un Ætohio do hidrógeno, un grupo alquilo inferior o tin grupo haloalquilo inferior;
RU es un Ætotnode hidrogeno 0 Ufl grupo aiquilo inferior;
R3 es un Ætoriode hidrógeno o un grupo aiquilo inferior;
l 5 R4 es un âtomo de hidrógeno, un Ætomode halOgeno, tin grupo hidroxilo, Ufl grupo
aiquilo inferior o un grupo do -N(R1 k)RIM;
Rik Rim sn independientemente un Ætomodo hidrogeno 0 un grupo aiquilo inferior;
Ty U son indpendienteinente un Ætornode nitrogcno o un grupo metinoj, o una sal 0
ester del mismo.
0 [ReivindicaciOri 2]
El compuesto de una formula general (1-1), o una sal o ester del mismo, tal como se reivindica en Ia reivindicación 1:
[ka2}

R10 R20

NN
R5 R6
0

4 :?’

Ql_Al_Q2_A2(Rla)Rlb (14)

[en la que;
Al es un enlace seneillo, tin Ætomo do oxlgeno o tinÆtomo de azufre,0 es un grupo imino opcionalmente sustituido porupI grupo aiquilo inferior;
A2 es un Ætorn do nitrOgeno, o es un grupo metino 0 wi grupo 1 -vinil-2-ilideno
opcionaimente sustituido por uil grupo hidroxilo, Ufl grupo aiquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior;

- 6-

de patetite n.° 200&124208

A it

Q es un enhce sencillo, un grupo carbonilo, o un grupo metileno opeionalmente
sustituido por un grupo alquilo inferior;
Q2 es tin en1ce sencillo, 0 un grupo etileno opcionalniente sustituido por un grupo
alquilo inferior;
Ria y Rib son independientemente un Ætomo deMdrógeno, tin grupo aiquilo inferior a
tin grupo hidroxialquulo inferior, a conjuntaniente forman un grupo aiquileno inferior en el que uno a
dos a niÆs gruposmetileno que constituyen el grupo aiquileno inferior pueden estar reemplazados independientemente por un dtomo de oxigeno, un alamo de azufre, tin grupo sulfinilo, un grupo suufonilo,
un grupo carbonilo, un grupo vinileno o tin grupo de N(RiC)-, y/o sustituidos por un grupo hidroxilo o
10 un grupo aiquilo inferior;
RIG es tin ma de hidrogeno, tin grupo aiquenilo inferior o tin grupo de -Q3-
A3(R1d)Rle;
A3 es tin Ætoxio denitrôgeno, 0 Cs Ufl grupo metino a tin grupo i-vinil-2-ilideno
opciônalmente sustituido por un grupo hidroxilo, tin grupo aiquilo inferior a tin grupo bidroxialquilo
15 inferior;
Q3 es tin enlace simple a un grupo aiquileno inferior, on ci que uno a dos a ms grupos
metileno que constituyen el gupo alquuleno inferior pueden estar reemplazados independientemente por
un Ætomode oxigeno, un Ætono.e azufre, tin grupo carbonilo, un grupo sulfinilo a un grupo sulfonilo,
yb pueden estar sustituidos pbr un atomo de balógeno, tin grupo dana, tin grupo hidroxilo, o tin grupo aiquilo inferior:
Rid RIO son independientemente tin Ætomodc hidrogeno, un Ætomo de halógeno, tin
grupo ciano, un grupo hidroxilo, tin grupo aiquilo inferior tin grupo hkiroxlalquulo inferior, a conjuntarnente fornian tin 8rupo aiquileno inferior en ci que uno o dos o m. grupos metileno que
constituyen el grupo alquileno inferior pueden estar reemplazados independientemente par tin alamo de
5 oxigeno, un Ætoma deazufre, an grupo sulfinilo, un grupo sulfonulo, un grupo carbonilo, tin grupo
vinileno a un grupo de -N(Rl -, y/o sustituidos por tin grupo hidroxilo a tin grupo aiquilo inferior;

RI es un no de bidrógeno, un grupo aiquilo inferior, tin grupo haiaaiquilo inferior,
tin grupo aiquenlin infc’rior o n grupo alcanoilo inferior;

SR5 i6 son dependientemente tin Ætomode hidrógeno, un Ætomo de halógeno, tin
0 grupo aiquilo Inferior, tin grupo haloalquilo inferior, un grupo hidroxia1quiio inferior, un grupo aicoxi
inferior, tin grupo alcanoflo I ferior, un grupo bidroxi(alquil inferior)amino, un grupo carbamoilo o un
grupo bidroxi(alquil inferior) arbamoilo;
RIO es tin grtp6 aiquilo inferior, un grupo aiquenilo inferior o tin grupo aiquinilo
inferior, que puede estar susti ido por tin Alamo de halogeno;
5 R20 es un gri po arilo a tin grupo heteroaromÆtico,que puede tenor un sustituyente que se selecciona a partir de un grupo constituido par tin Ætomo de batØgeno, ungrupo dana, tin grupo nitro, tin grupo carboxilo, un grupo de Q4A4(Rlg)R111 un grupo de -Q5-Ara;

S

de patente n.° 2006-124208

4

A4 es un Æti

Ætornode halógeno, un grup
Ara es un gr
selecciona a partir de un gru
5 haloalquilo inferior, un grup
Q4 es un en1
metileno que constituyen el
un Ætornode oxigeno o un gr,
Q5 es un en1
10 un grupo aiquileno inferior,
aiquileno inferior pueden est
azufre o Ufl gi’r.arbonilo,
RigyRlhs<
grupo ciano, un grupo hidrox
15 grupo alcanoilo inferior, un
forman conjuntamente un gn
constituyen el grupo aiquilen
oxigeno, un ªtomo de azufre,
N(RIi), y/o sustituidos por r
20 RliesunÆtc
[Reivindicaciôn 3]
El cornpuest
reivindica en la reivindicaciO
[ka3]

R ,R2°
NN

RSN

LNLN’

[en la que,
Al es un

opcionalmente sustituido por
A2 es un Ætoi

opcionalmente sustituido por
inferior;

no de nitrógeno, o es un grupo metino opcionalmente sustituido por un hidroxilo, un grupo aiquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior;
po arilo o un grupo, heteroarornÆtico,que puede tener Ufl sustituyente que se o constituido por un Ætomode lialOgeno, un grupo aiquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior y un grupo alcoxi inferior;
ice simple o un grupo aiquileno inferior, en el que uno o dos o mÆsgrupos rupo aiquileno inferior’ pueden estai independientemente reemplazados por tpo carbonilo, y/o sustituidos por un grupo aiquilo inferior;
ice sencillo, un âtorno de oxigeno, un ªtomo de azufre, un grupo carbonilo o n ci que uno o dos o mÆsgrupos metileno que constituyen ci grupo
ir reemplazados independientemente por un Ætomo de oxfgeno, un Ætorno de /o sustituidos por un Ætomo de halógeno o un grupo aiquilo inferior;
n independientemente un Ætomo de hidrógeno, un Ætornode halógeno, un Jo, un grupo aiquilo inferior, Ufl grupo (alcoxi inferior)alquibo inferior, un rupo (alcoxi inferior)carbonilo, o un grupo (aiquil inferior)sulfonilo, o
p0 aiquileno inferior, en el que uno o dos o mÆsgrupos metileno que
) inferior pueden estar reemplazados independientemente por un Ætomo de un grupo sulfinilo, Wi grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de - n Ætorno de halogeno0 Ufl grupo aiquilo inferior;
mo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo haboalquibo inferior].

de una fOrmula general (1-2), o una sal o ester del mismo, tal como se

R6

- Q1A’ _. I ’I 4_Al_Q2_A2(Rla)Rib (1-2) II

sencilbo, un Ætomo deoxigeno o un Ætomo deazufre, o es un grupo imino grupo aiquilo inferior;
de nitr6geno, o es un grupo metino 0 un grupo i-vinil-2-ilideno
grupo hidroxilo, un grupo aiquilo inferior o un grupo hidroxialquilo

-8-

de patente n.° 2006-124208

Q1 es un eniLce sencillo, un grupo carbonilo, 0 un grupo metileno opcionalmente
sustituido por un grupo a1quio inferior;
Q2 es un enh1ce sencillo, o un grupo etileno opcionalmente sustituido por un grupo
aiquilo inferior;
5 Ri a y Rib scn independientemente un Ætomode bidrógeno, un grupo aiquilo inferior o un grupo hidroxialquilo infer or, o conjuntamente forman un grupo aiquileno inferior en el que uno o
dos o mÆsgrupos metileno qi.e constituyen ci grupo aiquileno inferior pueden estar reempiazados independientemente por un Æomode oxigeno, un Ætornode azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo,
un gruo carbonilo, un grupo?vinileno o un grupo de -N(RIC)-, y/o sustituidos por un grupo hidroxilo o
10 un grupo aiquilo inferior;
Rices un Ætmo de hidrogeno, un grupoaiquenilo inferior o un grupo de
A3(Rld)Rle;
A3 us un Ætoiode riitrogeno, o es un grupo metino o un grupo i-vinii-2-ilideno
opcionalmente sustituido por in grupo hidroxilo, un grupo aiquilo inferior o un grupo hidroxialquilo
15 inferior;

Q3 es un
metileno que constituyen ci
un Ætomode oxIgeno, un Æt
Y/o pueden estar sustituidos
aiquilo inferior;

simple o un grupo aiquileno inferior, en ci que uno o dos o rnÆsgrupos
o aiquileno inferior pueden estar reemplazados independientemente por
de azufre, un grupo carbonilo, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo,
un Ætomo dehalógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, o un grupo

Rid y R1 e soi independientemente un Ætomode hidrogeno, un Ætomo de haiOgeno,un
grupo ciano, un grupo hidroxio, un grupo aiquilo inferior o un grupo hidroxiaiquiio inferior, o conjuntainente forman un grujo alquiieno inferior en ci que uno o dos o mÆsgrupos metileno que constituyen el grupo aiquiiend inferior pueden estar reemplazados independientemente por un Ætomode oxigeno, un Ætornode azufre, in grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo, un grupo vinileno 0 Ufl grupo de -N(Ri y/o sustituidos por un grupo hidroxilo 0 un grupo aiquilo inferior; Rif es un Ætoiio de hidrógeno, un grupo aiquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior,
un grupo alquenil’ inferior o n grupo alcanollo inferior;
R5 y kO son
grupo aiquilo inferior, un gri
inferior, un grupo alcanoilo i
grupo hidroxi(aiquil inferior

RI esungi

[ka 4]

dependientemente un 4tomo de hidrógeno, un Ætomode halógeno, un D haioalquilo inferior, un grupo hidroxialquiio inferior, un grupo alcoxi Łrior, ungrupo hidroxi(alquil inferior)amino, un grupo carbamoilo o un

de una formula (a-i) o (a-2):

-9-

de patente fl.0 2006-124208 .AA

pTa p8a

a-I) (a-2)

R7a, R7b, Ra y R8b son independientemente un Ætomo de bidrógeno, Sun Ætomo de halØgeno o un grupo ciano;
R8C es un at
5 R20esungi
se selecciona a partir de un
un grupo carboxilo, un grup
A4 r n Ætc

Ætornode halogeno, un grup
10 Ara esungr
selecciona a partir de Ufl gru,
baloalquilo inferior, un grup
Q4 es Ufl en]
metileno que constituyen el
15 un Ætomo deoxigeno o un gr
S Q5esunen]
un grupo aiquileno inferior,
aiquileno inferior pueden esi
azufre o Ufl grupo carbonilo,
20 RlgyRlhs
grupo ciano, un grupo hidrox
grupo alcanoilo inferior, un
forman conjuntamente Ufl grt
constituyen el giiip aL1uilen
25 oxigeno, un Ætomode azufre,
N(Rli)-, y/o sustituidos por
RlesunÆtc
[Reivindicación 41
El compuest4
0 reivindica en la reivindicació
[ka5]

mo de hidrogeno o un grupo aiquilo inferior;
ipo arilo o tin grupo heteroaromÆtico, quepuede tener un sustituyente que upo constituido por tin Ætorno de halogeno,un grupo ciano, un grupo nitro, de -Q4-A4(RI g)Rlh y Ufl grupo de QS-Ara;
no de nitrdgeno, o es tin grupo metino opelonairnente sustituido por un hidroxilo, un grupo aiquilo inferior o un grupo hidroxialquulo inferior;
.po arilo o un grupo heteroaromÆtico, quepuede tener Ufl sustituyente que se o constituido por un Ætomode halógeno, Ufl grupo aiquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior y un grupo alcoxi inferior;
ice simple 0 un grupo aiquuleno inferior, en el que uflO o dos o rn&s grupos rupo aiquuleno inferior pueden estar independientemente reemplazados por LO carbonilo, y/o sustituidos per tin grupo aiquilo inferior;
ice sencillo, un Ætorno deoxIgeno, un Ætomode azufre, Ufl grupo carbonilo o el que uno o dos o mÆsgrupos metileno que constituyen el grupo kreemplazados independientemente por un Ætomo deoxigeno, Ufl Ætomo de sustituidos por Ufl Ætornode halógeno 0 un grupo aiquilo inferior;
n independientemente un Ætomo dehidrógeno, un Ætomo de halógeno, tm lo, un grupo aiquulo inferior, un grupo (alcoxi inferior)alquilo inferior, un upo (alcoxi inferior)carbonilo, 0 Ufl grupo (aiquil inferior)sulforiilo, o
o aiquileno inferior, en el que uno o dos o mÆs gruposmetileno que inferior pueden estar reemplazados independientemente per tin Ætomo de .ln grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de - Ætorno de halOgeno0 Ufl grupo alquulo inferior;
ino de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo haloalquilo inferior].

de una formula general (1-3), o una sal o dster del mismo, tat. come se

- 10-

de patente n.° 2006-124208

eneique
At es un. ee

opcionalmentesustituido pc
5 A2 es un

opcionalmente sustituido pc
inferior;

Q3;nen IF‘ sustituido pot un grupo alqu
10 Q2esunen
aiquilo inferior;
RlayRlb
un grupo hidroxialquilo inf
dos o mÆsgrupos metileno
15 independientemente pot un
un grupo carbonilo, un grup
un grupo aiquilo inferior;
RiCes un
A3(RI d)R1 e;
20 A3 es un at

opcionalmente sustituido pc

4 inferior;
Q3esunen
metileno que eonstliuyn el
25 un Ætomo deoxigeno, un at
y/o pueden estar sustituidos
aiquilo inferior;
RidyRle
grupo ciano, un grupo hidro
30 conjuntamente forman un gi
constituyen el grupo aiquile

R6

IIQl_Al_Q2_A2(Rla)RIb (1-3)

Lee sencillo, un Ætorno de oxigeno o unÆtomode azufre, o es un grupo imino un grupo aiquilo inferior;
no de nitrógeno, o es un grupo metino o un grupo 1-vinil-2-ilideno
un grupo hidroxilo, un grupo aiquilo inferior un grupo hidroxialquilo

sencillo, Ufl grupo carbonilo, o un grupo metileno opcionalmente
inferior;
sencillo, 0 Ufl grupo etileno opcionalmente sustituido pot un grupo

n independientemente tin Ætomode hidrógeno, Ufl grupo aiquilo inferior o or, o conjuntamente forman un grupo alquileno inferior en ci que uno o
.e constituyen el grupo aiquileno inferior pueden estar reemplazados
omo de oxigeno, un Ætornode azufre, un grupo sUlfinilo, un grupo sulfonilo, vinileno o un grupo de -N(Rl C), y/o sustituidos pot un grupo hidroxilo o

de hidrógeno, tin grupo aiquenilo inferior o un grupo de -Q3-

no de nitrógeno, o es un grupo metino o un grupo 1-vinii-2-ilideno
un grupo hidroxilo, un grupo aiquilo inferior o un grupo hidroxialquilo

simple o un grupo aiquileno- inferior, en el que uno o dos o mÆs grupos
,o aiquileno inferior pueden estar reemplazados independientemente pot de azufre, un grupo carbonilo, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo, un Ætomode halógeno, un grupo daub, un grupo hidroxilo, 0 Wi grupo

independientemente un Ætomode hidrØgeno, tin Ætorno de halógeno, un
, un grupo aiquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior, o
D aiquileno inferior en ci que uno o dos o mâs grupos metileno que inferior pueden estar reemplazados independientemente pot un Ætomode

- 11-

de patente n.° 2006-124208

oxigeno, un Ætomo de azufr,un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo earbonilo, tin grupo

vinileno 0 Ufl grupo de -N(RI l5, y/o sustituidos por tin grupo hidroxilo C) Ufl grupo aiquilo inferior;
R1 ’ es un ªtmo de hidrógeno, Ufl grupo aiquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior,
tin grupo alquenilo inferior tin grupo alcanoilo inferior;
5 R.5 y R6 sor independientemente un Ætoino de hidrogeno, un Ætomo de halOgeno, tin grupo aiquilo inferior, tin grtipo haloalquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, tin grupo alcoxi inferior, un grupo alcanolloinferior, tin grupo hidroxi(alquil inferior)amino, un grupo carbarnoIlo o un grupo hidroxi(alquil inferio
RI2 es un
10 [ka6]

R?a\py

R7ay g7b
grupo ciano;
R21 es tin
15 [Reivindicación 5]
El compue
es un grupo etilo, un grupo
butenilo 0 Ufl grupo 2-prop
[Reivindicación 6]
20 El compue

de una formula (a-I):

a-I)

independientemente un Ætomo de hidrogeno, un Ætomode halOgeno 0 un

aiquilo inferior].

o su sal o ester tal como se reivindica en la reivindicación 2, en el que RIO
propilo, tin grupo a1ilo un grupo 2-metil-2-propenilo, tin grupo 3-rnetil-2-

o su sal o ester tal como se reivindica en la reivindicacidn 2, en ci que R20
es un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo o un grupo piridilo, que puede tener un sustituyente que se seteccion a partir de un grupo constituido por un ªtomo de halOgeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carbxilo, un grupo de Q4A4(R1g)Rlh y un grupo de QS-Ara, [Reivindicaciôn 7]
El compuesto o su sal o ester tal como se reivindica en la reivindicacidn 2, en el que en

el grupo de la fOrmula -Q1 -A I -Q2-A2(Ri a)Rl b,
(i) Al, Q y 62 son un enlace sencillo, A2 es un Ætomode nitrógeno, y RI a y Rib juntos
forman un grupo aiquileno interior en ci que uno o dos grupos metileno que constituyen ci grupo aiquileno inferior pueden estar reemplazados independiŁnternente por un Ætorno deoxigeno, un grupo sulfonilo, Ufl grupo carbonilo un grupo de N(RlC), y/o, sustituidos por un grupo hidroxilo;
(ii) Al, Qi y 2 son un enlace sencillo, A2 es un grupo metino o grupo l-vinil-2-ilideno opcionalmente sustituido por ün grupo hidroxilo, y RI a y Rib j untos forman un grupo alquileno inferior

IRM

olicitud de patente n.° 2006-124208

en el que un grupo metileno quo constituye el grupo alquileno inferior estÆ sustituido porun grupo de - N(RlC)_;
(iii) Al es u Ætomo do oxigeno,A2 es un grupo metino, QI y Q2 son un enlace sencillo,
y Ri a y Rib juntos forman itn grupo alquileno inferior en el que un grupo metileno quo constituye ci
5 grupo alquileno inferior est sustituido por un grupo de N(RiC);
(iv) Al es U1 Mom de oxigeno, A2 es un Ætornode nitrógeno, Q es un enlace sencillo,
es un grupo etilenc, y Rl. y Rib son independientemente un grupo aiquilo inferior; o
(v) Al y Q2son un enlace sencillo, A2 es un ªtorno de nitrógeno, Qi es un grupo
metileno, y R1 a y Rib son ftdependientemente un grupo aiquilo inferior.
10 [Reivindicación 8]
El compuest o su sal o ester taT corno se reivindica en la reivindicación 7, en el que RI C
es un Ætornode hidrógeno o ’m grupo de -Q3-A3(Ri d)R10, y en el grupo de -Q3-A3(Rl d)R1 e;
(I) A3 es un grupo metino opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o un grupo
Vaiquiloinfeiir, Q’ es un enlace simple, y Rid y Rio 3on independientemente un Ætomode hidrogeno o
15 un grupo aiquilo inferior,

(ii) A3 es un grupo metino, Q3 es un enlace sencillo o un grupo alquileno inferior, y Rid
y R1 ejuntos forman un grupo alquileno inferior en el que un grupo metileno que constituye el grupo
alquileno inferior puede estar sustituido por un grupo de -N(RI f),
(iii) A3 es ur grupo metino opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o un grupo
20 alquilo inferior, Q3 es un grupo alquileno, inferior en el que uflO o dos grupos metileno que constituyen ci
grupo alquileno inferior est44 independientemente reempiazados por un Ætorno deoxigeno, un grupo
carbonilo o un grupo suifonil, y/o sustituidos por un grupo hidroxilo, y Rid y RI C son
independientemente un homo de hidrOgeno, un Ætornode haldgeno, un grupo ciano o un grupo aiquilo inferior;

?25 (iv) A3 es ur Ætomo de nitrógeno, Q3 es un grupo alquileno inferior en ci quo un grupo metileno que constituye ci gripo alquileno inferior estÆ sustituido porun grupo carbonilo, y Rid y RI e
son independientemente un Æomo de hidrógeno o un grupo aiquilo inferior.
[Reivindicación 91
El compuestc o su sal o ester tal corno se reivindica en la reivindicación I, que es ci
30 siguiente:
3-(2-alil-6-{[1-(4-metiIpiperazin-I -ii)fenil]amino}-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-
d]pirimidin-1 -ii)-N,N-dimetiIenzarnida,
2-alil-i-[3-(I I -il)fenil]amino}-1,2-dihidro-3H-pirazo1o[3,4-d]pirmidin-3-ona,
35 2_a1dmetiiaminometii)feni1]_6_{[4-(4_meti1piperazin-1-ii)feni1]amino}-1,2-dihidro-3H-pirazoio[3,4-d]pirmidin-3-ona.

- 13-

Solicitud de patente n.° 2006-124208

I

3-(2-etil-6-{[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-i1)fenil]arnino}-3-oxo-1,2-dihidro-311-pirazolo[3,4-d]pirirnidin-1 -il)-NN-dirnetilbenzainida, 2-alil-6-{[3-hidroximetil-4-(4-rnetilpiperazin-1-il)fenil]arnino}-1-piridin-2-i1-1,2-dihidro-3H-pirazo1o[3,4-d]pirirnidin3-ona,
2-alil-1-(6-aminopiridin-2-il)-6-[{4-(4-metilpiperazin-1 -iI)feniljarnino}-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d}pirirnidin-3-ona,
2-alil-1-[6-(1 -hidroxi-1-rnetiletil)piridin-2-il]-6-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]arnino}- 1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d}pirimidin-3-ona,
2-a1i16-1 [4-(4-etilpiperazin-1 -iI)fenil]amino}-1-[6-(l-hidroxi-I-rnetiletil)piridin-2-il]-
10 1,2-dihidro-3H-pirazo1o[3,4-d]pirimidin-3-ona
6-{[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]arnino}-2-alil-1-[6-(1-hidroxi- 1 -metiletil)piridin-2-il]- 1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, 2-alil-6-({4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil}arnino)-1-[6-(1-hidroxi-1-
metiletil)piridin-2-il]-1 2-dihidro-3H-pirazo1o[3,4-d]pirirnidin-3-ona,
5 2-ii1- -6-(2-hidroxi-2-rneti1propiI)piridin-2-ii]-6-.{[4-(I-rnetilpiperidin-4-
il)fenil]amino}-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
2-alil-6-1[4-(4-metilpiperazin-1 -iI)fenil]amino}-1-[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-i1]- 1,2-diliidro-3H-pirazo1o[34-d]pirirnidin-3-ona,
N-{[6-(2-alit-6-{[4-(4-metilpiperazin-1 -il)fenil]amino}-3-oxo-1,2-dihidro-3H-
20 pirazolo[3,4-d]pirimidin-1 -il)piridin-2-il]rnetil}-N-metiirnetanosuifonamida,
2-bencil-6-f[3-rnetil-4-(4-rnetilpiperazin-1-il)fenil]arnino}-1-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
1-[6-(l-hidroxi-l-metiletil)piridin-2-ilj-6-1 [4-(4-metilpiperazin-1 -il)fenil]amino}-2-(2-propinhl)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirirnidin-3-ona,
25 2-(2-clorofenil)-1 -[6-(1-hidroxiciclobutil)piridin-2-il]-6-{[3-metil-4-(4-rnetilpiperazin-1 -
il)fenilJarnino}- 1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirirnidin-3-ona.
1-[6-(l -hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-2-isopropil-6-{[4-(4-rnetilpiperazin-1-il)feniljaniino}-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, o
I -[6-(2-hidçoxi-1, 1 -dimetiletil)piridin-2-i lJ-2-isopropil-6-{[4-(4-rnetilpiperazin-1 -
30 il)fenil]arnino}-1,2-dihidro-3H-pirazo1o[3,4-d]pirimidin-3ona.
[Reivindicación 1
Una composición farrnacØutica que comprende una cantidad terapØuticarnente eficaz del compuesto o su sal o ester de la reivindicación 1, y un aditivo farmacCuticarnente aceptable. [Reivindicación 11]
35 Un agente anticanceroso que comprende la composición farrnacØutica de la
reivindicación 10.
[Reivindicación 12]

- 14-

Solicitud de patente a.0 2006-124208

Una preparación combinada para la administración sirnultÆnea, separada o secuencial en
el tratarniento de cancer, que comprende las dos preparaciones independientes (a) y (b) siguientes:
(a) una preparaciOn que comprende, junto con un vehIculo o diluyente farinacØuticamente aceptable, ci compuesto de la formula (I) anterior o una sal o ester del mismo
5 farrnacCuticamente aceptable; y
(b) una preparaciOn que comprende, junto con un vehIculo o diluyente farrnacØuticamente aceptable, un agente antitumoral que se selecciona a partir del grupo constituido por agentes de alquilaciOn antitumorales, antimetabolitos antiturnorales, antibióticos antitumorales, agentes derivados de plantas antitumorales, compuestos de complejos de coordinados de platino antitumorales,
10 derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos
monoclonales, interferones, modificadores de Las respuestas bioiOgicas, y otros agentes antitumorales o
una sal o ester farmacØuticanente aceptable de los mismos, en Ia que:
los agentes de alquilaciOn antitumorales son NOxido de nitrogenomostaza,
ciclofosfamida, ifosfamida, melfalÆn, busulfÆn, mitobronitol,carboquona, tiotepa, ranirnustina,
15 nimustina, tet iiori’. y carmustina;
los antimetabolitos antitumorales son metotrexató, ribosida de 6-mercaptopurina,
mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-i, gemcitabina, fludarabina, y pemetrexed disodlo;
los antibiOticos antitumorales son actinolnIcina 0, doxorrubicina, daunorrubicina,
20 neocarzinostatina, bleomicina, peplornicina, mitomicina C, aclarrubicina, pirarrubicina, epirrubicina,
zrnostatina estimalamer, idarrubicina, sirolirnus, y valrubicina;
los agentes derivados de plantas antitumorales son vincristina, vinbiastina, vindeshina,
etoposida, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel, y vinorelbina;
los compuestos de complejos de coordinados de platino antitumorales son cisplatina,
25 carboplatina, nedaplatina,, y oxaliplatina;
los derivados de camptotecina antitumorales son irinotecÆn,topotecÆn,y camptotecina;
los inhibidres de tirosina quinasa antitumorales son gefitinib, imatinib, y erlotinib;
los anticuerpos monoclonales son cetuximab, bevacizurnab, rituxirnab, bevacizumab,
alemtuzumab, y trastuzumab;
30 los interferones son interferón,cr interferOn a-2a, interferOn a-2b, interfer6n,J3 interferOn 7-1 a, e interfi.iiy-n!
los modificadores de las respuestas biolOgicas son krestina, lentinÆn, sizofirÆn, picibanilo
o ubenirnex, y
los otros agentes antitumorales son mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazina,
35 dacarbazina, hidroxicarbainida, pentostatina, tretinoina, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol,
exemestano, bicalutarnida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasodio, denileukin diftitox, aldesleukina, tirotropina alfa, arsOnico triOxido, bortezomib, capecitabina, y goserelina.

- 15-

Solicitud de patente a.° 2006-124208

[Reivindicación 13]
Una cornposicion farmacØutica que comprende, junto con un vehiculo o diluyente
farrnacØuticamente aceptable, el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal fannacØuticamente aceptable del mismo; y en agente antiturnoral que se selecciona a partir del grupo
5 constituido por agentes de alquilación antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes derivados de plantas antitumorales, compuestos de complejos de coordinados de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, modificadores de las respuestas biológicas, y otros agentes antitumorales, en la que la definicidn de cada agente antiturnoral es igual que la que se define en la
10 Reivindicación 12, o una sal farmacØuticarnente aceptable del mismo.
[Reivindicación 141
Uso del compuesto o su sal o ester de la reivindicación 1 para fabricar un agente
anticanceroso.
[Reivindicaoión 15]
15 1 Jr procedirniento para el tratarniento de cancer, que comprende administrar a Un sujeto que to necesite una cantidad terapduticaniente eficaz del compuesto o su sal o ester de la reivindicación
1.

- 16-

Solicitud de patente a.° 2006-124208

LI

[Denorninación del documento] Memoria deseriptiva
[Titulo de la invención] DERIVADOS DE Dll-IIDROPIRAZOLOPIRIMIDINONA
Campo TØcnico
[0001]
La presente invención es fitil en el carnpo de la medicina. De forma mÆsprecisa, los
derivados de dihidropirazolopirimidinona de la invenciôn inhiben el crecirniento de diversas cØlulas tumorales como inhibidores de quinasas, especiamente como inhibidores de quinasa Wee], y son de utilidad como agentes anticancerosos.
Tcnica Anterior
10 [0002]
Las cdlulas tienen un mecanismo de control tal que, cuando su ADN estÆ dafiado, las
cØlulas detienen temporalmente el ciclo celular y reparan el.AIDN daflado (Cell Proljferacion, vol. 33, pÆginas 261-274). En aproximadamente la mitad de los cÆnceres humanos, un gen supresor del cancer,
p53 estÆmutado o acortado y las cdlulas de ese modo ban perdido la función del punto de control de GI.
15 Sin embargo, tales cØlulas cancerosas aün mantienen Ia funciOn del punto de control de G2, lo cual se
considera que es Un fi:4or para disminuir la sensibilidad de las cdlulas a agentes anticancerIgenos activos sobre ci ADN y a radiaciones.
[0003]
Una quinasa Weel es una tirosina quinasa que participa en el punto de control do 02 de
20 un ciclo celular. Weel fosforila la tirosina 15 de Cdc2 (Cdkl) que participa en el avance a la fase M
desde la etapa G2 en el ciclo celular, inactivando de este modo Cdc2 y deteniendo temporalmente el ciclo celular en la fase G2 (The RMBO Journal, vol. 12, pginas 75-85). Por consiguiente, en las cdlulas cancerosas quo ban perdido la función de p53, se considera que la función en el punto de control 02 de
Weel es importante para reparar el ADN daflado asI como para evitar la muerte celular. Hasta la fecha,
25 so ha resefiado que la reducciOn de la expresión de Weel por interferencia con el ARN o la inhibición de
Weel mediante compuestos puede incrementar la sensibilidad de las cØlulas cancerosas a adriamicina, a
los rayos X y ala radiación gamma (Cancer Biology & Therapy, vol. 3, pÆginas305-313; Cancer
Research, Vol. 61, pÆginas8211-8217). A partir de Jo anterior, se considera que un inhibidor de Weel
puede inhibir la función del punto de control de G2 de las cdlulas cancerosas con p53 reducido,
30 potenciando de este modo Ia sensibilidad de las cdlulas a agentes anticancerIgenos activos en el ADN y a
radiaciones.
[0004]
Como inhibidores de quinasa Weel de bajo peso molecular, por ejemplo, se conocen los
compuestos que se describłn en la solicitud dc patente do Estados tlnidos 2005/0250836 (Referenda do
35 patente 1), W02003/091255 (Referencia de patente 2), Cancer Research, Vol. 61, pÆginas 8211-8217
(Referencia distinta de patente 1), o Bioorg & Med. Chem. Lett., Vol. 15, pØginas 1931-1935 (Referencia

- 17-

Solicitud de patente n.° 2006-124208

distinta de patente 2). Sin embargo, los compuestos deseritos en estas referencias difieren bastante de los compuestos de la invención desde el punto de vista de sus estrueturas.
[0005]
Por otro lado, los docurnentos W02004/056786 (Referencia de patente 3),
5 W02005/021532 (Referenca de patente 4) describen diversos compuestos tales como
dihidropirazolopiridinas que son relativamente sirnilares a los compuestos de la invención desde el punto
de vista de sus esqueletos. Sin embargo, estas referencias ni deseriben concretamente ni sugieren ningün efecto de inhibición de quinasa Wed por esos compuestos como los compuestos de la invención.
[0006] -
10 [Referencia distinta de patente 1]
Cancer Research, Vol. 61, paginas 8211-8217
[Referencia distinta de pateilte 2]
Th!oorg & Med. Chern. Lett.,, Vol. 15, pÆginas 1931-1935
[Referencia de patente 1] Solicitud de patente US 2005/0250836
15 [Referencia de patente 2] Documento W02003/091255
[Referencia & -a-nte 31 Documento W02004!056786
[Referenda de patente 41 Documento W02005/021532
[Descripción de la invencióu]
[Problemas que debe resolver la invención]
20 [0007]
Un objeto de la invención es proporcionar un agente anticancerigeno novedoso que tiene
un efecto inhibidor de quinasas, especialmente un efecto inhibidor de quinasa Wee].
[Medios para resolver los problemas]
[0008]
25 Como resultado de estudios asiduos, los presentes inventores han encontrado que compuestos de la formula gnera1 (I) tienen un excelente efecto inhibidor de quinasas, especialmente un excelente efecto inhibidor de quinasa Weel, y han completado la presente invención:
[0009]
[kal]

R1 R2
N.T

- I’
(I)

30

R4LN)F(

[0010]

- 18-

de patente n.° 2006-124208

/23

[en la que;
A&.rl es Ufl g4iipo arilo 0 Ufl grupo heteroaromÆtico,que puede tener ün sustituyente que se
selecciona a partir de un grtpo constituido por un Ætomode halOgeno, un grupo aiquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo hidroxtalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanoflo
5 inferior, un grupo hidroxi(aquil inferior)aniino, un grupo earbamoilo, un grupo hiclroxi(alquil
inferior)carbamollo, un gruo beteroaromÆticoopcionalmente sustituido por un grupo aiquilo inferior, y
un grupo de QLALQ2A2R1a)R1b;
1 es un erlace sencillo, un Ætomode oxlgeno o un Ætomo de azufre,o es un grupo imino
opcionalmente sustituido pr un grupo alquilo inferior;
10 A2 es Ufl Ætnno de nitrOgeno,o es un grupo metino 0 Ufl grupo 1-vinil-2-ilideno
opcionalmente sustituido per un grupo hidroxilo, tin grupo aiquilo inferior o un grupo bidroxialquilo
inferior;
Qi es un e lace sencillo, un grupo carbonilo, o un grupo metileno opcionalmente
sustituido por un grupo alq ito inferior;
15 Q2 es un e lace sencillo, o un grupo etileno opcionalmente sustituido por un grupo
aiquilo inferior;
R*j a y b on independientemente un Ætomode hidrógeno, un grupo aiquilo inferior o
un grupo hidroxialquilo inf nor, o conjuntamente foEman un grupo aiquileno inferior en ci que uno o
dos o mÆs grupos metilenoque constituyen ci grupo aiquileno inferior pueden estar reemplazados
20 independientemente por un Atomo de oxigeno, un Ætomo deazufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo,
un grupo earbonilo, tin gru vinileno o un grupo de -N(RlC)-, y/o sustituidos por un grupo hidroxilo o
un grupo aiquilo inferior;
RlC es un ’ omo de hidrogeno, un grupo aiquenilo inferior o un grupo de -Q3-
A3(Rld)Rie;
25 A3 es un mo do nitrógeno, o es un grupo metino o un grupo 1 -vinil-2-ilidono
opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo, un grupo aiquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior;
es un ei1ace simple o un grupo aiquileno inferior, en el que uno o dos o mÆsgrupos
metileno que constituyen el grupo alquileno inferior pueden estar reemplazados independientemente por
30 un Ætomodo oxIgeno, un Ætmo doazufre, un grupo carbonilo, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo,
y/o pueden estar sustituiclos por un atomo do baiógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, 0 Ufl grupo aiquilo inferior;
d 1e son independientemente un Ætomode hidrógeno, un Ætorno dehalógeno, un
grupo ciatto, un grupo
35 inferior en ci que UflO 0
estar reemplazados ind

xilo, un grupo alquiio inferior, o conjuntamente forman un grupo aiquiteno
o mÆsgrupos metileno que constituyen ci grupo aiquileno inferior pueden dientemente por un Ætomode oxfgeno, un Ætomode azufre, un grupo sulfinilo,

- 19-

Solicitud de patente n.° 2006-124208

"Grupo haloalquilo inferior" significa el anteriormente mencionado grupo aiquilo
inferior en el ’i ua1quier.posicion sustituible estÆ sustituida por uno odos o mÆs, preferiblemente de I a 3, âtornos de halógeno anteriormente mencionados, iguales o diferentes, que incluyen, por ejemplo, un grupo thiorometilo, un grupo difluorornetilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 1,2-difluoroetilo, un grupo clorometilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo I,2-dicloroetilo, un grupo brornotnetilo, un grupo yodometilo.
[0018]
Un "grupo hidroxialquilo inferior" significa el grupo aiquilo inferior anteriormente
mencionado on el cual cuaiquier posicion sustituible estÆ sustituida por uno o dos o mÆs, preferiblemente
10 16 2 grupos hidroxilo, que incluyen, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un
grupo I -hidroxi-1 -metiletilo, un grupo 1,2-dihidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo.
[0019]
"Grupo alcoxi inferior" significa un grupo aiquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6
Ætomos de carbono,que incluyen, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un
15 grupo isopropoxi, un grupo bitoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo tero-butoxi, un
grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo hexiloxi, on grupo isohexiloxi.
[0020]
"Crupo alcanpilo inferior" significa on grupo aicanoflo que tiene ci grupo aiquilo
anteriormente mencionado, o dicho de otro modo, un grupo alcanoflo que tiene de 2 a 7 Atoms de carbono,que incluyen, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivalollo.
[0021]
"Grupo hidroxi(aiquiI inferior)amino" quiere decir un grupo amino monosustituido o
disustituido, preferiblemente monosustituido por ci grupo hidroxialquilo inferior mencionado
5 anteriormente, que incluye, por ejemplo, tin grupo hidroximetilamino, un grupo 2-hidroxietilamino, tin
grupo 1-hidroxi-1-metiletilamino, un grupo I,2-dihidroxietilamino, un grupo 3-hidroxipropilamino.
[0022]
"Grupo hidroxi(alquil inferior)carbamoflo" quiere decir un grupo carbarnoilo
. monosustituido o disustituido, preferiblemente monosustituido por el grupo hidroxialquilo inferior
0 mencionado anteriormente, que incluye, por ejemplo, un grupo bidroximetilcarbarnoilo, un grupo 2-
bidroxietilcarbamoIlo, un grupo 1-hidroxi-1 -metiletilcarbamoflo. un grupo 1,2-dihidroxietilcarbamoilo,
un grupo 3-hidroxipropilcarbamoilo.
[0023]
"Crupo arilo" incluye, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo naftilo.
3 [00241
"Grupo heteroaromÆtico"quiere decir un grupo heterociclico aromªtico monociclico de 5
miembros o 6 miembros que tiene uno o dos o rnÆs, preferiblementede I a 3, heteroÆtomosiguales o

de patente n.° 2006-124208

diferentes que se seleeciOn4 a partir de un grupo cónstituido par un Ætomode oxigeno, un Ætomo de nitrOgeno y un Ætornode fre; a wi pupa hcteroefclico aromtico cilieO condensado formado par la eondensacióu de ese ipo leterocIc1ico aromÆtico monociclicoy ci grupo arik, mencionado anteriorniente, o mediante l condensación de dichos grupos heterociclicos aromÆticos monoelcilcos
5 iguales a difereiites; e inc1uye, por ejemplo, un grupo pirrolilo, un pupa furilo, un grupo tienilo, tin
grupo imidazolilo, un pupa,1razo1iio, tin grupo tiazolilo, un grupo isotiazoillo, un grupo oxazolilo, un
grupo isoxazolilo, un grupo tiazo1iIo, tin pupa tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo 1,2,3-tiadiazolilo, tin grupo 1,2,4- adiazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un pupa pirldilo, un grupo
pirazinilo, tin grupo pirimi4ua, tin grupo pirkiazinilo, un grupo.1.,2,4-triazinhlo, un grupo 1,3,5-
10 friazinilo, un grupo indolilo, ni grupo beuzofuranulo, un grupo bcnzotienilo,un grupo benemrnidazolilo,
tin grupo benzoxazolila, tin rupo bencisoxazolilo, un grupo benzotiazalilo, un grupo beneisotiazolilo, tin grupo indazolilo, tin grupo pirini1o, un pupa quinolilo, tin grupo isoquinoillo, un pupa ftalazinflo, un
pupa liaftiridinilo, un pupa uinoxa1ini1o, un grupo quinazolinulo, tin pupa cinoilnilo, un grupo
pteridinilo, tin grupo piddo[3,2b]piridi1o.
15 [0025]
"Grupo alqui eno inferior" significa tin pupa aiquuleno lineal o ranitficado qua tiene de 1
a 6 Ætornosde carbono, qua i eluyen, par ejemplo, tin pupa metileno, tin etileno, un pupa
trmmetileno, tin pupa tetraine ileno, tin pupa tetrametileno, un grupo pentarnetileno, tin grupo bexametileno.
0 [0026]
"Un pupa aliuenilo inferior" significa tin.grupo aiquenilo lineal a ramificado que tiene
cia 2 a 6 Ætornosde carbono, q incluye,por ejemplo, un pupa vinio, un pupa 1-propenilo, tin grupo alilo, un pupa isopropenilo, tn pupa 3-butenilo, un. grupo 2-butenilo, un grupo 1-butenilo, tin grupo 1-metil-2-propenilo, tin pupa 1*neti1-1-propenilo, tin grupo I etiL-1 eteni1o, tin grupo 2-rnetil-2-propenilo,
un grupo 2-metil-I-propenilo, un grupo 3-mctil-2-butØnilo, tin pupa 4-pentenilo.
[0027]

4 "

Grupo a1quilo h inferior" significa un pupa aiquinulo lineal a rainificado qua (lane de 2
. a 6 Atomos de carbono, que inIuye, par ejemplo, tin etiilo, un 1-propiilo, un pupb 2-
. propinulo, un 3-butini10 un pupa 2-butinilo, un grupo 1-butinilo, un pupa 1-rnotil-2-propinilo, un
0 grupo 1-etil-2-prapinilo, tin gripo 1-metil-2-btitinilo, tin 4-pentinulo.
[0028]
"Grupo cicIoaquu10 inferior" quiere deck un grupo cicloalquulo qua (jane de 3 a 6
Ætomos de carbono,qua inc1uy, par ejemplo, tin grupo ciclopropilo, tin pupa cielobutilo, un ciclopentila, tin grupo cic1ohei1o.
5 [0029]
"Grupo araiqt4io" quiere deck ci pupa aiquula mencionado anterionnente en ci qua
cualquier posición que puede sistituirsc estÆsustituida par uno o dos a mÆs,preferibleinente un, pupa

-23 -

Solicitud de patente n.° 2006-124208 M-

S

arilo mencionado anteriorrnnte, que incluye, por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo I 4eniletilo, un
grupo fenetilo, un grupo 1 -naftilmetilo, un grupo 2-naftilmetilo.
[0030]
"Grupo (alcoxi inferior)alquilo inferior" significa el grupo aiquilo inferior anteriormente
5 mencionado en el cual cualquier posiciOn sustituible estÆ sustituida por uno o dos omÆs, preferiblernente
16 2, grupos alcoxi inferior anteriormente mencionados, iguales o diferentes, que incluyen, por ejemplo,
un grupo metoxirnetilo, un grupo etoximetilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 2-etoxietilo, un grupo 1-metoxi- 1 -metiletilo, un grupo I,2-dimetoxietilo, un grupo 3-metoxipropilo.
[0031]
10 "Grupo (alcoxi inferior)earbonilo" significa un grupo alcoxicarbonilo que tiene el grupo alcoxi inferior anteriormento mencionado, o dicho de otro modo, un grupo aicoxicarbonilo que tiene de 2
a 7 Ætomos deearbono, que jncluye, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo pentiloxicarbonilo.
15 [0032]
"Grupo (aIquil inferior)sulfonilo" quiere decir un grupo alquilsuifonilo lineal o
rarnificado que tiene de 1 a 6 âtornos de carbono, que incluye, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, tin grupo isopropilsuifonilo, tin grupo butilsulfonilo, tin
grupo sec-but,. tin grupo isobutilsulfonilo, tin grupo tere-butilsulfonilo, un grupo
20 pentilsulfonilo, un grupo isopentilsulfonilo, un grupo hexilsulfonilo, un grupo isohexilsulfonilo.
[0033]
"Sales" de los compuestos de la invención significa sales ordinarias, farmacduticarnente
aceptables. Por ejemplo, cuando los compuestos tienen un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, o un
grupo heterociclico Æcido tal como tin grupotetrazolilo, entonces pueden formar sales de adición de
25 bases en ci grupo carboxilo, el grupo hidroxilo o el grupo Æcidoheterociclico; o cuando los compuestos
tienen tin grupo amino o un grupo heterociclico bÆsico, entonces puedenformar sales de adiciOn de
Æcidos en elgrupo amino o el grupo heterociclico bÆsico.
[0034]
Las sales de:adición de bases incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales
30 como sales de sodio, sales de potasio; sales de metales alcalinotØrreos tales como sales de calcio, sales de
magnesio; sales de amonio; y sales de aminas orgÆnicastales como sales de trirnetilamina, sales de trietilamina, sales de diciclohexilamina, sales de etanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de pro*Ina, sales de NN’-dibenciletilenodiamina.
[0035]
35 de adición de Æcidos incluyen, por ejemplo, sales inorgÆnicastales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, percioratos; sales de Æcidos orgÆnicostales como maleatos,

- 24-