

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 528**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01) **A61K 31/541** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2015 PCT/US2015/067359**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16106309**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2015 E 15825997 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3237407**

54 Título: **Inhibidores de 3,5-diaminopirazol quinasa**

30 Prioridad:

23.12.2014 US 201462096308 P

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

12.02.2021

73 Titular/es:

**SMA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
6185 E. Cornerstone Court 106
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

LY, TAI, WEI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 805 528 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de 3,5-diaminopirazol quinasa

5 Campo

En la presente memoria se proporcionan 3,5-diaminopirazoles que resultan útiles para modular la actividad de quinasa regulada en EPOC (actividad RC) y composiciones farmacéuticas de los mismos. En la presente memoria se proporcionan además métodos para su utilización para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición mediada por quinasa RC.

Antecedentes

15 La quinasa regulada en EPOC (quinasa RC) está estrechamente relacionada con MAPKKK3, que regula directamente las rutas de la proteína quinasa activada por estrés (SAPK) y la proteína quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) mediante la activación de SEK y MEK1/2, respectivamente. Ver la patente US nº 7.829.685. La quinasa RC es un activador corriente arriba en las cascadas de señalización de MAP quinasa, capaz de fosforilar las MAP quinasa, tales como MKK4 y MKK6. La activación de MKK4 conduce a la fosforilación de las MAP quinasa de tipo JNK, conduciendo a la fosforilación de c-Jun y, de esta manera, la activación del complejo del factor transcripcional AP-1. Como resultado, se incrementa la producción de interleuquina-8, conduciendo a la producción de células inflamatorias, tales como neutrófilos. La activación de MKK6 conduce a la fosforilación de las MAP quinasa de tipo p38, lo que resulta importante en la activación de la respuesta inmunitaria y de reguladores clave de la expresión de citoquinas inflamatorias. La incidencia de estrés celular, la activación del factor transcripcional y la producción excesiva de interleuquina-8 son característicos de numerosas enfermedades inflamatorias. De esta manera, la regulación de la actividad de quinasa RC potencialmente puede resultar beneficiosa para los pacientes con enfermedades inflamatorias.

Se ha demostrado que la RC quinasa se expresa a nivel elevado en los pulmones y la tráquea. Algunas de las etiquetas de secuencia expresadas de la quinasa RC humana también se expresan en las células epiteliales pulmonares y en las células epiteliales de fibrosis quística pulmonar primaria. Los análisis de micromatrices de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) muestran que la quinasa RC se encuentra regulada positivamente en los pulmones de los pacientes de EPOC. Al nivel celular, se ha demostrado que la expresión de la quinasa RC está regulada positivamente en respuesta al estrés hiperosmótico u oxidativo. Por ejemplo, la expresión de la quinasa RC se incrementa significativamente después de la exposición a cloruro potásico o peróxido de hidrógeno. El cloruro potásico somete a las células a un estrés hiperosmótico. El peróxido de hidrógeno somete a las células un estrés oxidativo, que perjudica la capacidad de las células B de estimular células T específicas. Dicha regulación positiva de la quinasa RC en las células en respuesta al estrés hiperosmótico y oxidativo sugieren que una expresión más elevada de la quinasa RC en los pulmones de los pacientes de EPOC puede resultar en tensiones celulares causadas por los irritantes en el humo del tabaco o tensiones causadas por la respuesta inflamatoria a esos irritantes.

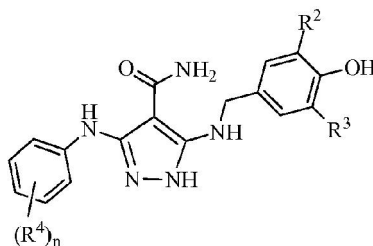
Por lo tanto, los inhibidores de la quinasa RC potencialmente resultan útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, entre ellas la EPOC.

45 La quinasa Janus (JAK) es una familia de no-receptor tirosina quinasa intracelulares que transducen las señales mediadas por citoquinas mediante la ruta de señalización JAK/STAT. Dicha familia, que comprende JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 (tirosina quinasa 2), fue descrita por primera vez hace más de 20 años, aunque las complejidades subyacentes a sus funciones de activación, regulación y señalización pleiotrópica todavía se están explorando. Ver, p.ej., Babon et al., *Biochem. J.* 462(1):1-13, 2014. La funcionalidad alterada o desregulada de JAK-STAT puede resultar en una diversidad de trastornos, entre ellos síndromes inmunodeficientes y cánceres. Aaronson et al., *Science* 296, 1653-1655, 2002. El reto principal de la mayoría de programas inhibidores de quinasa destinados a indicaciones no oncológicas es definir el grado de selectividad requerido en el quinoma que limitará el perfil de efectos secundarios fuera de diana inducidos por la quinasa de un fármaco potencial. El diseño de la selectividad de compuestos en el quinoma resulta difícil debido a la estructura altamente conservada en el sitio activo de la quinasa. Ver, p.ej., Rokosz et al., *Expert Opin. Ther. Targets* 12(7) 883-903, 2008; Bhattacharya et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications* 307, 267-273, 2003.

Debido a que la alteración de la ruta de JAK-STAT puede conducir a efectos secundarios no deseados, el desarrollo de un terapéutico que pueda inhibir la expresión de la quinasa RC, afectando mínimamente la función de JAK resulta de gran importancia.

60 Descripción resumida de la exposición

En la presente memoria se proporciona un 3,5-diaminopirazol de fórmula (II-a):



(II-a)

5 o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

10 R² y R³ son, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en la que cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más halo, cada R⁴ se selecciona independientemente de heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆ u oxo, y heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆ u oxo, y n es 1, 2, 3, 4 o 5.

15 En la presente memoria se proporcionan además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto dado a conocer en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula II-a, incluyendo un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variantes isotópicas de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede formularse para la administración de dosis únicas. La composición farmacéutica puede formularse en forma de dosis oral, parenteral o intravenosa. La forma de dosis oral puede ser una tableta o una cápsula. La composición farmacéutica puede comprender además un segundo agente terapéutico.

20 En la presente memoria se proporciona además un compuesto dado a conocer en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula II-a, incluyendo un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la utilización en un método de tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición relacionado con los eosinófilos; un trastorno, enfermedad o condición relacionado con los basófilos; un trastorno, enfermedad o condición relacionado con los mastocitos, o una enfermedad inflamatoria en un sujeto.

30 Adicionalmente se proporciona en la presente memoria un método *in vitro* para modular la actividad de quinasa RC, que comprende poner en contacto una quinasa RC con un compuesto dado a conocer en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula II-a, que incluye un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros, o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Descripción detallada

Con el fin de facilitar la comprensión de la exposición proporcionada en la presente memoria, se definen varios términos a continuación.

40 Generalmente, la nomenclatura utilizada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal y farmacológica indicados en la presente memoria son aquellos bien conocidos y utilizados comúnmente en la técnica. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos generalmente presentan el mismo significado que el comprendido comúnmente por el experto ordinario en la materia a la que se refiere la presente exposición.

45 El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, un primate (p.ej., un ser humano), vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se utilizan intercambiamente en la presente memoria en referencia a, por ejemplo, un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano, en una realización, un ser humano.

50 Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" pretenden incluir aliviar o anular un trastorno, enfermedad o condición, o uno o más síntomas asociados al trastorno, enfermedad o condición, o aliviar o erradicar la causa o causas del trastorno, enfermedad o condición mismo.

55 Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" pretenden incluir un método de retraso y/o evitación de la aparición de un trastorno, enfermedad o condición, y/o sus síntomas acompañantes, impidiendo que el sujeto adquiera

el trastorno, enfermedad o condición, o reduciendo el riesgo del sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o condición.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir la cantidad de un compuesto que, tras su administración, resulta suficiente para evitar el desarrollo o alivio en cierto grado de uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad o condición bajo tratamiento. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere, además, a la cantidad de un compuesto que resulta suficiente para inducir la respuesta biológica o médica de una molécula biológica (p.ej., una proteína, enzima, ARN o ADN), célula, tejido, sistema, animal o ser humano, que busca un investigador, veterinario, doctor médico o clínico.

El término "IC₅₀" o "EC₅₀" se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto que resulta necesario para la inhibición de 50% de una respuesta máxima en un ensayo que mide dicha respuesta.

El término "CC₅₀" se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto que resulta en una reducción de 50% de la viabilidad de un huésped. En determinadas realizaciones, la CC₅₀ de un compuesto es la cantidad, concentración o dosis del compuesto que resulta necesario para reducir la viabilidad de las células tratadas con el compuesto en 50%, en comparación con las células no tratadas con el compuesto.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "portador fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, solvente o material encapsulante. En una realización, cada componente resulta "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de una formulación farmacéutica y adecuado para la utilización en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, acordes con una proporción beneficio/riesgo razonable. Ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21a ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6a ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3a ed.; Ash y Ash, eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2a ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

El término "aproximadamente" se refiere a un error aceptable para un valor particular según determinará el experto ordinario en la materia, que depende en parte de cómo se mide o se determina el valor. En determinadas realizaciones, el término "aproximadamente" se refiere a dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándares. En determinadas realizaciones, el término "aproximadamente" se refiere a dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% o 0,05% de un valor o intervalo dado.

Las expresiones "ingrediente activo" y "sustancia activa" se refiere a un compuesto, que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en un sujeto para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición. Tal como se utiliza en la presente memoria, "ingrediente activo" y "sustancia activa" puede ser un isómero ópticamente activo o una variante isotópica de un compuesto indicado en la presente memoria.

Los términos "fármaco", "agente terapéutico" y "agente quimioterapéutico" se refieren a un compuesto o una composición farmacéutica de los mismos, que se administran en el sujeto para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado, en el que el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal como se indica en la presente memoria. El término alquilo C₁₋₆ se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal con 1 a 6 átomos de carbono o un grupo hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal que presenta 1 a 20 (C₁₋₂₀), 1 a 15 (C₁₋₁₅), 1 a 10 (C₁₋₁₀), o 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono, o radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Tal como se utiliza en la presente memoria, los grupos de alquilo C₁₋₆ lineal y de alquilo C₃₋₆ ramificado también se denominan "alquilo inferior". Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-propilo, isopropilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas) y hexilo (incluyendo todas las formas isoméricas).

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, uno a cinco, en otra realización, un doble enlace carbono-carbono, en el que el alqueno se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal como se indica en la presente memoria. El término "alqueno" comprende radicales que presentan una configuración "cis" o "trans" o una mezcla de las mismas, o alternativamente, una configuración "Z" o "E" o una mezcla de las mismas, tal como apreciará el experto ordinario en la materia. Por ejemplo, alqueno C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el alqueno es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), 2 a 15 (C₂₋₁₅),

2 a 10 (C₂₋₁₀), o 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alqueno se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo.

5 El término “alquinilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, uno a cinco, en otra realización, un triple enlace carbono-carbono, en el que el alquinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal como se indica en la presente memoria. Por ejemplo, alquinilo C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el alquinilo es un
10 radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), 2 a 15 (C₂₋₁₅), 2 a 10 (C₂₋₁₀), o 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquinilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etinilo (-C≡CH), propinilo (incluyendo todas las formas isoméricas, p.ej., 1-propinilo (-C≡CCH₃) y propargilo (-CH₂C≡CH)), butinilo (incluyendo todas las formas isoméricas, p.ej., 1-butin-1-ilo y 2-butin-1-ilo), pentinilo (incluyendo todas las formas isoméricas, p.ej., 1-pentin-1-ilo y 1-metil-2-butin-1-ilo) y hexinilo (incluyendo todas las formas isoméricas, p.ej., 1-hexin-1-ilo).
15

El término “cicloalquilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico, en el que el cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal como se indica en la presente memoria. En una realización, los grupos cicloalquilo pueden ser insaturados o saturados, aunque no aromáticos, y/o espiro, y/o no espiro, y/o puenteados y/o no puenteados, y/o grupos bicíclicos fusionados. En determinadas realizaciones, el cicloalquilo presenta 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 7 (C₃₋₇) átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, decalinilo y adamantilo.
20

El término “arilo” se refiere a un grupo aromático monocíclico monovalente y/o grupo aromático policíclico monovalente que contiene por lo menos un anillo de carbonos aromático, en el que el arilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal como se indica en la presente memoria. En determinadas realizaciones, el arilo presenta 6 a 20 (C₆₋₂₀), de 6 a 15 (C₆₋₁₅) o de 6 a 10 (C₆₋₁₀) átomos anulares. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbonos bicíclicos o tricíclicos, en los que uno de los anillos es aromático y los otros pueden ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetalinilo).
25

El término “aralquilo” o “arilalquilo” se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con uno o más grupos arilo, en los que el aralquilo o arilalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal como se indica en la presente memoria. En determinadas realizaciones, el aralquilo presenta 7 a 30 (C₇₋₃₀), de 7 a 20 (C₇₋₂₀), o de 7 a 16 (C₇₋₁₆) átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos aralquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.
30

El término “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático monocíclico monovalente o grupo aromático policíclico monovalente que contiene por lo menos un anillo aromático, en el que por lo menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, N y P en el anillo. Los grupos heteroarilo se unen al resto de la molécula mediante el anillo aromático. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, uno a cuatro átomos de N y/o uno o dos átomos de P, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo contenga por lo menos un átomo de carbono. En determinadas realizaciones, el heteroarilo presenta 5 a 20, de 5 a 15 o de 5 a 10 átomos anulares. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclico se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo y triazolilo. Entre los ejemplos de grupos de heteroarilo bicíclico se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzopirano, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizínilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiadiazolopirimidilo y tienopiridilo. Entre los ejemplos de grupos de heteroarilo tricíclico se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, acridinilo, bencindolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenantridinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y xantenilo. En determinadas realizaciones, el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal como se indica en la presente memoria.
35
40
45
50
55

El término “heteroaralquilo” o “heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con uno o más grupos heteroarilo, en el que el alquilo y heteroarilo son cada uno tal como se define en la presente memoria. En determinadas realizaciones, el heteroaralquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal como se indica en la presente memoria.
60

El término “heterociclilo” o “heterocíclico” se refiere a un sistema de anillos no aromáticos monocíclico monovalente o un sistema de anillos policíclico monovalente que contiene por lo menos un anillo no aromático, en el que uno o más
65

de los átomos de anillo no aromático son heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, N y P, y el resto de los átomos anulares son átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo o heterocíclico presenta 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7 o de 5 a 6 átomos anulares. Los grupos heterociclilo están unidos al resto de la molécula mediante el anillo no aromático. En determinadas realizaciones, el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede ser espiro, fusionado o puenteado, y en el que los átomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados; los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados y algunos anillos pueden ser parcial o totalmente saturados o aromáticos. El heterociclilo puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de un compuesto estable. Entre los ejemplos de dichos grupos heterocíclicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azepinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzopiranonilo, benzopirano, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, β -carbolinilo, cromanilo, cromonilo, cinolinilo, coumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobencisotiazinilo, dihidrobencisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidroisoindolilo, dihidropirano, dihidropirazolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tetrahydroquinolinilo y 1,3,5-tritianilo. En determinadas realizaciones, el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal como se indica en la presente memoria.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con uno o más grupos heterociclilo, en el que el alquilo y el heterociclilo son, cada uno, tal como se define en la presente memoria. En determinadas realizaciones, el heteroaralquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal como se indica en la presente memoria.

El término "alcoxi" se refiere a -O-alquilo, en el que el alquilo es tal como se define en la presente memoria. Por ejemplo, la expresión "alcoxi "C₁₋₆" se refiere a -O-alquilo C₁₋₆.

El término "halógeno", "haluro" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y/o yodo.

La expresión "sustituido opcionalmente" pretende referirse a un grupo o sustituyente, tal como un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo; puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Q, cada uno de los cuales se sustituye independientemente de, p.ej., (a) oxo (=O), halo, ciano (-CN), nitro (-NO₂) y pentafluorosulfanilo (-SF₅); (b) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye más opcionalmente con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^a; y (c) -B(R^a)OR^d, -B(OR^a)OR^d, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -P(O)R^aR^d, -P(O)(OR^a)R^d, -P(O)(OR^a)(OR^d), -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c y -S(O)₂NR^bR^c, en el que cada R^a, R^b, R^c y R^d es, independientemente (i) hidrógeno, (ii) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^a; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo de N al que se encuentran unidos forman heteroarilo o heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^a. Tal como se utiliza en la presente memoria, todos los grupos que pueden sustituirse son "sustituidos opcionalmente", a menos que se indique lo contrario.

En una realización, cada Q^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (a) oxo, ciano, halo, nitro y pentafluorosulfanilo (-SF₅), y (b) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, y (c) -B(R^e)OR^g, -B(OR^e)OR^g, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -P(O)R^eR^h, -P(O)(OR^e)R^h, -P(O)(OR^e)(OR^h), -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g y -S(O)₂NR^fR^g; en el que cada R^e, R^f, R^g y R^h es, independientemente, (i) hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, o (ii) R^f y R^g junto con el átomo de N al que están unidos forman heteroarilo o heterociclilo.

Las expresiones "ópticamente activo" y "enantioméricamente activo" se refieren a una colección de moléculas que presenta un exceso enantiomérico no inferior a aproximadamente 50%, no inferior a aproximadamente 70%, no inferior a aproximadamente 80%, no inferior a aproximadamente 90%, no inferior a aproximadamente 91%, no inferior a aproximadamente 92%, no inferior a aproximadamente 93%, no inferior a aproximadamente 94%, no inferior a aproximadamente 95%, no inferior a aproximadamente 96%, no inferior a aproximadamente 97%, no inferior a aproximadamente 98%, no inferior a aproximadamente 99%, no inferior a aproximadamente 99,5% o no inferior a aproximadamente 99,8%. En determinadas realizaciones, el compuesto comprende aproximadamente 95% o más de un enantiómero y aproximadamente 5% o menos del otro enantiómero respecto al peso total del racemato en cuestión.

Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se utilizan para denotar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Se utiliza (+) y (-) para denotar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la que hace girar un plano de luz polarizada el compuesto ópticamente activo. El prefijo (-) indica que el compuesto es levorrotatorio, es decir, el compuesto hace girar el plano de luz polarizada a la izquierda o en sentido contrario a las agujas del reloj. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrorrotatorio, es decir, el compuesto hace girar el plano de luz polarizada a la derecha o en el sentido de las agujas del reloj. Sin embargo, el signo de rotación óptica, (+) y (-), no está relacionado con la configuración absoluta de la molécula, R y S.

La expresión "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene una proporción no natural de un isótopo en uno o más átomos que constituyen dicho compuesto. En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto contienen proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, hidrógeno (^1H), deuterio (^2H), tritio (^3H), carbono-11 (^{11}C), carbono-12 (^{12}C), carbono-13 (^{13}C), carbono-14 (^{14}C), nitrógeno-13 (^{13}N), nitrógeno-14 (^{14}N), nitrógeno-15 (^{15}N), oxígeno-14 (^{14}O), oxígeno-15 (^{15}O), oxígeno-16 (^{16}O), oxígeno-17 (^{17}O), oxígeno-18 (^{18}O), flúor-17 (^{17}F), flúor-18 (^{18}F), fósforo-31 (^{31}P), fósforo-32 (^{32}P), fósforo-33 (^{33}P), azufre-32 (^{32}S), azufre-33 (^{33}S), azufre-34 (^{34}S), azufre-35 (^{35}S), azufre-36 (^{36}S), cloro-35 (^{35}Cl), cloro-36 (^{36}Cl), cloro-37 (^{37}Cl), bromo-79 (^{79}Br), bromo-81 (^{81}Br), yodo-123 (^{123}I), yodo-125 (^{125}I), yodo-127 (^{127}I), yodo-129 (^{129}I) y yodo-131 (^{131}I). En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto se encuentra en una forma estable, es decir, no radioactiva. En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, hidrógeno (^1H), deuterio (^2H), carbono-12 (^{12}C), carbono-13 (^{13}C), nitrógeno-14 (^{14}N), nitrógeno-15 (^{15}N), oxígeno-16 (^{16}O), oxígeno-17 (^{17}O), oxígeno-18 (^{18}O), flúor-17 (^{17}F), fósforo-31 (^{31}P), azufre-32 (^{32}S), azufre-33 (^{33}S), azufre-34 (^{34}S), azufre-36 (^{36}S), cloro-35 (^{35}Cl), cloro-37 (^{37}Cl), bromo-79 (^{79}Br), bromo-81 (^{81}Br) y yodo-127 (^{127}I). En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto es una forma inestable, es decir, radioactiva. En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, tritio (^3H), carbono-11 (^{11}C), carbono-14 (^{14}C), nitrógeno-13 (^{13}N), oxígeno-14 (^{14}O), oxígeno-15 (^{15}O), flúor-18 (^{18}F), fósforo-32 (^{32}P), fósforo-33 (^{33}P), azufre-35 (^{35}S), cloro-36 (^{36}Cl), yodo-123 (^{123}I), yodo-125 (^{125}I), yodo-129 (^{129}I) y yodo-131 (^{131}I). Se entenderá que, en un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria, cualquier hidrógeno puede ser ^2H , por ejemplo, o cualquier carbono puede ser ^{13}C , por ejemplo, o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N , por ejemplo, y cualquier oxígeno puede ser ^{18}O , por ejemplo, según se considere viable de acuerdo con el criterio del experto en la materia. En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto contiene una proporción no natural de deuterio.

El término "solvato" se refiere a un complejo de agregados formado por una o más moléculas de un soluto, p.ej., un compuesto proporcionado en la presente memoria, y una o más moléculas de un solvente, que se encuentran presentes en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Entre los solventes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agua, MeOH, etanol, n-propanol, isopropanol y ácido acético. En determinadas realizaciones, el solvente es farmacéuticamente aceptable. En una realización, el complejo o agregado se encuentra en una forma cristalina. En otra realización, el complejo o agregado se encuentra en una forma no cristalina. En el caso de que el solvente sea agua, el solvato es un hidrato. Entre los ejemplos de hidratos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y pentahidrato.

La expresión "natural" o "nativo" utilizada en relación a materiales biológicos, tales como moléculas de ácidos nucleicos, polipéptidos, células huésped y similares, se refiere a materiales que se encuentran en la naturaleza y no han sido manipulados por el ser humano. De manera similar "de origen no natural" o "no nativo" se refiere a un material que no se encuentra en la naturaleza o que ha sido estructuralmente modificado o sintetizado por el ser humano.

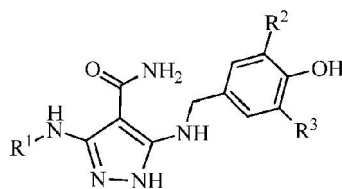
La expresión "quinasa RC" se refiere a quinasa regulada en la EPOC o una variante de la misma. Entre las variantes de quinasa RC se incluyen proteínas sustancialmente homólogas a una quinasa RC nativa, es decir, proteínas que presentan una o más deleciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos naturales o no naturales (p.ej., derivados, homólogos y fragmentos de quinasa RC), en comparación con la secuencia de aminoácidos de una quinasa RC nativa. La secuencia de aminoácidos de una variante de quinasa RC es por lo menos aproximadamente 80% idéntica, por lo menos aproximadamente 90% idéntica o por lo menos aproximadamente 95% idéntica a una quinasa RC nativa. Se dan a conocer algunos ejemplos de quinasas RC en la patente US nº 7.829.685.

Las expresiones "trastorno, enfermedad o condición mediada por quinasa RC" y "un trastorno, enfermedad o condición mediado por quinasa RC" se refieren a un trastorno, enfermedad o condición caracterizado por una actividad de quinasa RC anormal o desregulada, p.ej., inferior o superior a la normal. La actividad funcional anormal de quinasa RC puede aparecer como resultado de la sobreexpresión de la quinasa RC en las células, la expresión de quinasa RC en células que normalmente no expresan quinasa RC o la desregulación debido a la activación constitutiva, causada, por ejemplo, por una mutación en la quinasa RC. Un trastorno, enfermedad o condición mediado por quinasa RC puede estar completa o parcialmente mediado por una actividad de quinasa RC anormal o desregulada. En particular, un trastorno, enfermedad o condición mediado por quinasa RC es uno en el que la modulación de una actividad de quinasa RC resulta en algún efecto sobre el trastorno, enfermedad o condición subyacente, p.ej., un inhibidor de la quinasa RC resulta en cierta mejora en por lo menos algunos de los pacientes bajo tratamiento.

La expresión "un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos" presenta el mismo significado que la expresión "un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica del compuesto referenciado en el mismo; una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, o hidrato del compuesto referenciado en el mismo; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica del compuesto referenciado en el mismo".

10 Compuestos

En la presente memoria se da a conocer un 3,5-diaminopirazol de fórmula I:

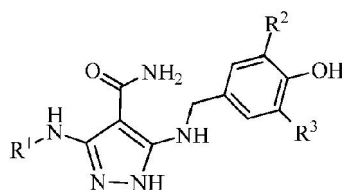


(I)

o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, o profármacos de los mismos, en los que:

20 R¹ es arilo C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclilo,
 R² y R³ son, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀,
 en el que cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, en el que cada Q se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye más opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆,
 25 con la condición de que el compuesto no es 3-((3-clorofenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida.

Se da a conocer además en la presente memoria un 3,5-diaminopirazol de fórmula I:



(I)

o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, o profármacos de los mismos, en los que:

35 R¹ es arilo C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclilo,
 R² y R³ son, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀,
 en el que cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, en el que cada Q se selecciona independientemente de halo, amino, aminosulfonilo, alquilo C₁₋₆,
 40 alcoxi C₁₋₆, alquilamido, ciano, arilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye más opcionalmente con uno o más alquilo C₁₋₆, halo, ciano, oxo, aralquilo, dialquilamino, arilamido, heterociclilo, heterociclilalquilo o heterociclilcarbonilo,
 con la condición de que el compuesto no sea 3-((3-clorofenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida.

45 Se da a conocer además en la presente memoria un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

50 R¹ es arilo C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, en los que cada Q se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, heteroarilo y

heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye adicionalmente de manera opcional con uno o más, en una realización, uno, dos, tres, cuatro o cinco alquilos C₁₋₆, y R² y R³ son, cada uno, alquilo C₁₋₆, con la condición de que el compuesto no sea 3-((3-clorofenil)amino)5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida.

Se da a conocer además en la presente memoria un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

R¹ es arilo C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, en el que cada Q se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilamido, amino, sulfonamida, ciano, arilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye adicionalmente de manera opcional con uno o más, en una realización, uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados de halo, ciano, oxo, aralquilo, dialquilamino, arilamido, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo y heterociclicarbonilo, R² y R³ son, cada uno, alquilo C₁₋₆, con la condición de que el compuesto no sea 3-((3-clorofenil)amino)5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida.

Se da a conocer además en la presente memoria un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

R¹ es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, R² y R³ son, cada uno, alquilo C₁₋₆, y Q es tal como se define en la presente memoria, con la condición de que el compuesto no sea 3-((3-clorofenil)amino)5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida.

Se da a conocer además en la presente memoria un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

R¹ es arilo C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, en el que cada Q se selecciona independientemente de flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, pirrolilo, isopropilpiperazinilo, metilpiperazinilo, piridinilo y bencilpiperazinilo, R² y R³ son, cada uno, alquilo C₁₋₆, con la condición de que el compuesto no sea 3-((3-clorofenil)amino)5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida.

Se da a conocer además en la presente memoria un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

R¹ es arilo C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, en los que cada Q se selecciona independientemente de flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, amino, aminosulfonilo, metilo, metoxi, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, pirrolilo, isopropilpiperazinilo, metilpiperazinilo, piridinilo, benzilpiperazinilo, fenilo, imidazolilo, metoxi, terc-butilo, indazolilo, metilpiperidinilo, (pirrolidín-carbonil)piperazinilo, fluopiperidinilo, dimetilpiranilo, piperidinilo, bencilo, 1,1-dioxidotiomorfolino, pirrolidinilmetilo, morfolin-metilo, dimetilamino, oxazolilo, pirazolilo, (piperidín-carbonil)piperazinilo, acetamido, (pirimidinil)piperizinilo, piperidinilmetilo, tiomorfolinilo, fluorofenilamido, metoxifenilamido, isopropilpiperidinilo, cianometilo, (trifluorometil)fenilamido y oxomorfolinilo, R² y R³ son, cada uno, alquilo C₁₋₆, con la condición de que el compuesto no sea 3-((3-clorofenil)amino)5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida.

Se da a conocer además en la presente memoria un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

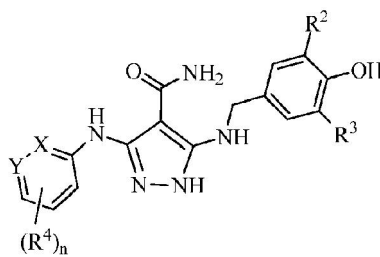
R¹ es 3-metil-4-morfolinofenilo, 3-cloro-4-morfolinofenilo, 4-morfolinofenilo, 4-(2,6-dimetilmorfolino)fenilo, 2-morfolino-3-cloropiridín-5-ilo, 4-(1H-pirrol-1-il)fenilo, 2-morfolinopiridín-5-ilo, 4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenilo, 4-(piridín-2-il)fenilo, 4-(4-metilpiperazín-1-il)fenilo, 5-morfolinopiridín-2-ilo, 2-morfolino-3-metilpiridín-5-ilo, 2-(4-isopropilpiperazín-1-il)-3-metilpiridín-5-ilo, 2-(4-metilpiperazín-1-il)-3-metilpiridín-5-ilo, 3-cloro-4-(2,6-dimetilmorfolino)fenilo, 4-(piridín-3-il)fenilo, o 3-cloro-4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenilo, R² y R³ son, cada uno, metilo,

con la condición de que el compuesto no sea 3-((3-clorofenil)amino)5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida.

En la presente memoria se da a conocer además un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros, o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

R¹ es 3-metil-4-morfolinofenilo, 3-cloro-4-morfolinofenilo, 4-morfolinofenilo, 4-(2,6-dimetilmorfolino)fenilo, 2-morfolino-3-cloropiridín-5-ilo, 4-(1H-pirrol-1-il)fenilo, 2-morfolinopiridín-5-ilo, 4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenilo, 4-(piridín-2-il)fenilo, 4-(4-metilpiperazín-1-il)fenilo, 5-morfolinopiridín-2-ilo, 2-morfolino-3-metilpiridín-5-ilo, 2-(4-isopropilpiperazín-1-il)-3-metilpiridín-5-ilo, 2-(4-metilpiperazín-1-il)-3-metilpiridín-5-ilo, 3-cloro-4-(2,6-dimetilmorfolino)fenilo, 4-(piridín-3-il)fenilo, 3-cloro-4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenilo, 1,1'-bifenilo, 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-metoxifenilo, 4-*tert*-butilfenilo, 1H-indazol-5-ilo, 4-(4-metil-[1,4'-bipiperidín]-1'-il)fenilo, 4-(4-(pirrolidín-1-carbonil)piperazín-1-il)fenilo, 4-(4-fluoropiperidín-1-il)fenilo, 6-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-pirán-4-il)piridín-3-ilo, 4-(piperidín-1-il)fenilo, 3-cloro-4-(2,6-dimetilmorfolino)fenilo, 3-metil-4-(4-metilpiperazín-1-il)fenilo, 3-metil-4-(piperidín-1-il)fenilo, 4-(4-bencilpiperazín-1-il)-3-metilfenilo, 4-(1,1-dioxidotiormorfolino)fenilo, (5-(piperidín-1-il)pyridine-2-il)fenilo, 4-(4-cloropiperidín-1-il)fenilo, 4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenilo, 4-(4-(dimetilamino)piperidín-1-il)fenilo, 3-fluoro-4-morfolinofenilo, 4-(oxazol-5-il)fenilo, 4-(4-(morfolín-4-carbonil)piperazín-1-il)fenilo, 3-acetamidofenilo, 3-cloro-4-(4-metilpiperazín-1-il)fenilo, 4-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 4-(4-(pirimidín-2-il)piperazín-1-il)fenilo, 4-(piperidín-1-ilmetil)fenilo, 4-tiomorfolinofenilo, 4-aminofenilo, 4-(aminosulfonil)fenilo, 2-(4-(pirrolidin-1-il)piperidín-1-il)piridín-5-ilo, 4-(dimetilamino)fenilo, 4-(morfolinometil)fenilo, 2-metoxifenilo, 4-(4-fluorofenilamido)fenilo, 4-(4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenilo, 4-(2-metoxifenilamido)fenilo, 4-(3-metoxifenilamido)fenilo, 4-(4-metoxifenilamido)fenilo, 4-(4-isopropilpiperidín-1-il)fenilo, 4-(3-oxomorpholinyl)fenilo, 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo, 4-(2-cianometil)fenilo, 4-((4-trifluorometil)fenilamido)fenilo, o 4-(4-metilpiperidín-1-il)fenilo; R² y R³ son, cada uno, metilo, con la condición de que el compuesto no sea 3-((3-clorofenil)amino)5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida.

En la presente memoria se da a conocer además un 3,5-diaminopirazol de fórmula II:

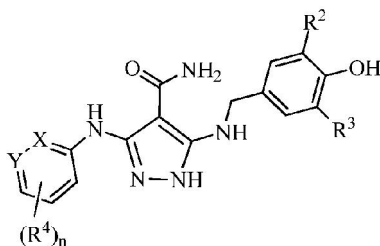


(II)

o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, o profármacos de los mismos, en los que:

R² y R³ son, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en la que cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más halo, cada R⁴ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, aralquilo C₇₋₁₅, heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆, en los que X e Y son, cada uno independientemente, N o CH, y n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, con la condición de que el compuesto no sea 3-((3-clorofenil)amino)5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida.

En la presente memoria se da a conocer además un 3,5-diaminopirazol de fórmula II:



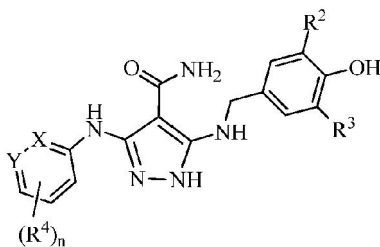
(II)

5 o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, o profármacos de los mismos, en los que:

10 R^2 y R^3 son, cada uno independientemente, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-10} , en la que cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más halo, cada R^4 se selecciona independientemente de halo, alquilamido, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y aralquilo C_{7-15} , heterociclilo y heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de halo, alquilo C_{1-6} , arilo, aralquilo C_{7-15} , heterociclico, dialquilamino o dialquilaminocarbonilo, en los que X e Y son, cada uno independientemente, N o CH, y

15 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

En la presente memoria se da a conocer además un 3,5-diaminopirazol de fórmula II:



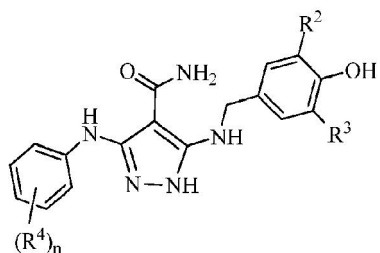
(II)

20 o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, o profármacos de los mismos, en los que:

25 R^2 y R^3 son, cada uno independientemente, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-10} , en la que cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más halo, cada R^4 se selecciona independientemente de halo, amino, aminosulfonilo, alquilamido, arilamido, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo, aralquilo C_{7-15} , heterociclilo y heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmene con uno o más de halo, ciano, oxo, alquilo C_{1-6} , arilo, aralquilo C_{7-15} , heterociclilo, oxo, dialquilamino o dialquilaminocarbonilo, en los que X e Y son, cada uno independientemente, N o CH, y

30 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

En una realización, en la presente memoria se proporciona un 3,5-diaminopirazol de fórmula II-a:



(II-a)

35

o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

5 R^2 y R^3 son, cada uno independientemente, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-10} , en la que cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más halo, cada R^4 se selecciona independientemente de heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo C_{1-6} u oxo, y heteroarilo sustituido opcionalmente con un o más alquilos C_{1-6} , y n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

10 Los grupos R^2 , R^3 , R^4 y n en las fórmulas II-a se definen adicionalmente en la presente memoria. Todas las combinaciones de las realizaciones proporcionadas en la presente memoria para dichos grupos se encuentran comprendidas en el alcance de la presente exposición.

15 En determinadas realizaciones, R^2 es alquilo C_{1-6} . En determinadas realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_{3-10} . En determinadas realizaciones, R^2 es metilo.

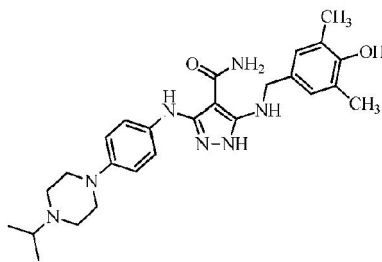
20 En determinadas realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-6} . En determinadas realizaciones, R^3 es cicloalquilo C_{3-10} . En determinadas realizaciones, R^3 es metilo.

25 En determinadas realizaciones, R^4 es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C_{1-6} . En determinadas realizaciones, R^4 es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C_{1-6} .

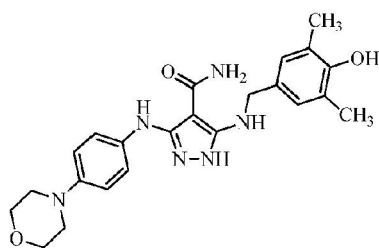
30 En determinadas realizaciones, R^4 es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C_{1-6} . En determinadas realizaciones, R^4 es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C_{1-6} . En determinadas realizaciones, R^4 es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más oxos.

35 En determinadas realizaciones, n es 0. En determinadas realizaciones, n es 1. En determinadas realizaciones, n es 2. En determinadas realizaciones, n es 3. En determinadas realizaciones, n es 4. En determinadas realizaciones, n es 5.

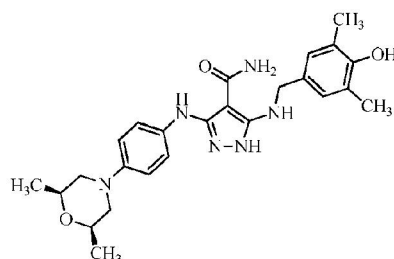
En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria se selecciona de:



1

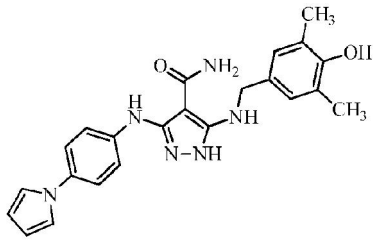


3

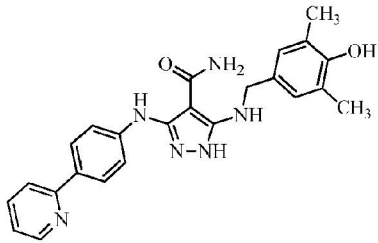


4

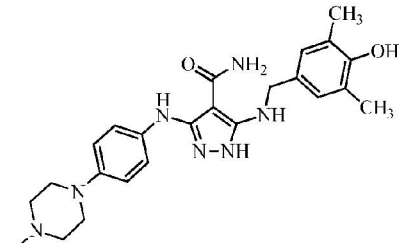
35



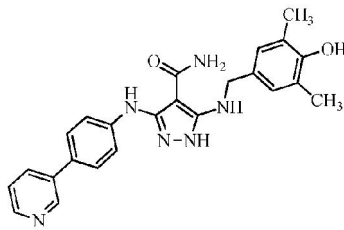
6



9

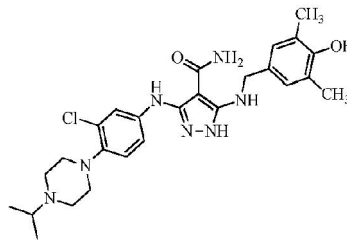


10



16

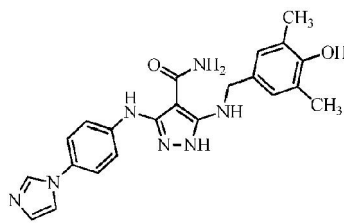
5



17

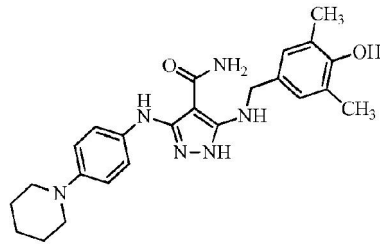
10 y estereoisómeros, enantiómeros, mezclas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros y variantes isotópicas de los mismos, y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria se selecciona de:

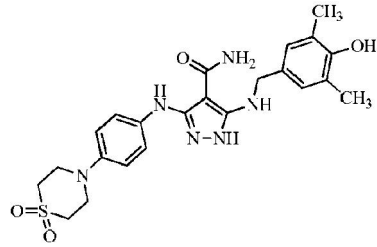


19

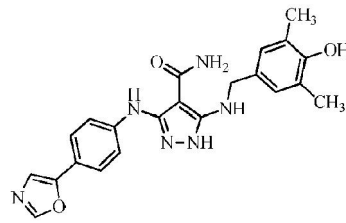
15



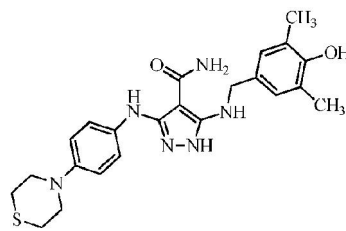
27



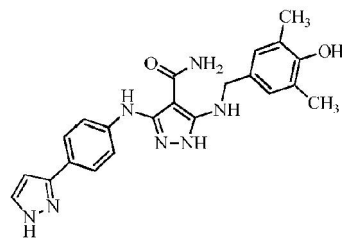
32



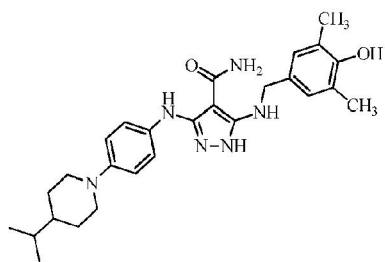
38



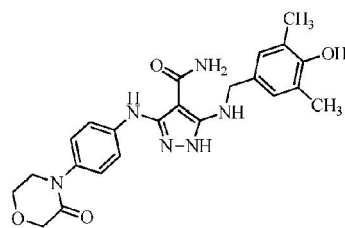
46



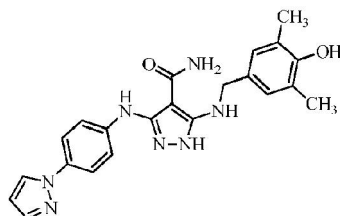
54



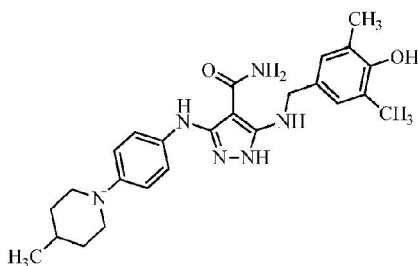
58



59



60



63

5

y estereoisómeros, enantiómeros, mezclas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros y variantes isotópicas de los mismos, y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Los compuestos proporcionados en la presente memoria pretenden comprender todos los posibles estereoisómeros, a menos que se especifique una estereoquímica particular. En el caso de que el compuesto proporcionado en la presente memoria contenga un grupo alqueno o alquénico, el compuesto puede existir en forma de uno o una mezcla de isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). En el caso de que los isómeros estructurales sean interconvertibles, el compuesto puede existir en forma de un único tautómero o una mezcla de tautómeros. Lo anterior puede adoptar
15 la forma de tautomerismo de protones en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o el denominado tautomerismo de valencia en el compuesto que contiene una fracción aromática. Se infiere que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomerismo.

20 Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser enantioméricamente puros, tales como un único enantiómero o un único diastereómero, o ser mezclas estereoisoméricas, tales como una mezcla de enantiómeros, p.ej., una mezcla racémica de dos enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros. De esta manera, el experto en la materia reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) resulta equivalente, para compuestos sometidos a epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S). Entre las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales se incluyen la síntesis a partir de un precursor ópticamente puro adecuado, la síntesis asimétrica a partir de materiales de partida aquirales, o la resolución
25 de una mezcla enantiomérica, por ejemplo la cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sal diastereomérica o derivatización en aductos diastereoméricos seguido de separación.

30 En el caso de que el compuesto proporcionado en la presente memoria contenga una fracción ácida o básica, también puede proporcionarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Ver Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use; Stahl y Wermuth, Ed.; Wiley-VCH y VHCA: Zurich, Suiza, 2002.

35 Entre los ácidos adecuados para la utilización en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido

caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxoglutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftalén-2-sulfónico, ácido naftalén-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

Bases adecuadas para la utilización en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de cinc o hidróxido sódico, y bases orgánicas, tales como aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, incluyendo L-arginina, benetamina, benzetina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y trometamina.

Los compuestos dados a conocer en la presente memoria pueden proporcionarse además en forma de un profármaco, que es derivado funcional del compuesto, por ejemplo de fórmula I, y es fácilmente convertible en el compuesto parental *in vivo*. Los profármacos con frecuencia resultan útiles porque, en algunas situaciones, pueden resultar más fáciles de administrar que el compuesto parental. Pueden, por ejemplo, ser biodisponibles mediante administración oral, mientras que el compuesto parental no lo es. El profármaco puede presentar además una solubilidad potenciada en composiciones farmacéuticas en comparación con el compuesto parental. Un profármaco puede convertirse en el fármaco parental mediante diversos mecanismos, incluyendo procedimientos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Ver Harper, *Progress in Drug Research* 4:221-294, 1962; Morozowich et al., en: *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*; Roche Ed., *APHA Acad. Pharm. Sci.*: 1977; Gangwar et al., *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 409-421, 1977; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 86, 1-39, 1979; Farquhar et al., *J. Pharm. Sci.* 72, 324-325, 1983; Wernuth in *Drug Design: Fact or Fantasy*; Jolles et al. Eds.; Academic Press: London, páginas 47 a 72, 1984; *Design of Prodrugs*; Bundgaard et al. Eds.; Elsevier: 1985; Fleisher et al., *Methods Enzymol.* 112:360-381, 1985; Stella et al., *Drugs* 29:455-473, 1985; *Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application*; Roche Ed.; *APHA Acad. Pharm. Sci.*: ; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 17:179-96, 1987; Waller et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.* 28:497-507, 1989; Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 15:143-53, 1990; Freeman et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 875-877, 1991; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 8:1-38, 1992; Nathwani y Wood, *Drugs* 45:866-94, 1993; Friis y Bundgaard, *Eur. Pharm. Sci.* 4:49-59, 1996; Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 19:115-130, 1996; Sinhababu y Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 19: 241-273, 1996; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 19:131-148, 1996; Gagnault et al., *Pract. Med. Chem.* 671-696, 1996; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 20:1-12, 1997; Valentino y Borchardt, *Drug Discovery Today* 2:148-155, 1997; Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* 27:235-256, 1997; Mizen et al., *Pharm. Biotech.* 11:345-365, 1998; Wiebe y Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 39:63-80, 1999; Tan et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 39:117-151, 1999; Balimane y Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 39:183-209, 1999; Wang et al., *Curr. Pharm. Design* 5:265-287, 1999; Han et al., *AAPS Pharmsci.* 2:1-11, 2000; Asgharnejad, en: *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*; Amidon et al., eds.; Marcel Dekker: páginas 185 a 218, 2000; Sinha et al., *Pharm. Res.* 18:557-564, 2001; Anand et al., *Expert Opin. Biol. Ther.* 2:607-620, 2002; Rao, *Resonance* 19-27, 2003; Sloan et al., *Med. Res. Rev.* 23:763-793, 2003; Patterson et al., *Curr. Pharm. Des.* 9:2131-2154, 2003; Hu, *IDrugs* 7:736-742, 2004; Robinson et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 14527-14532, 2004; Erion et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 312:554-560, 2005; Fang et al., *Curr. Drug Discov. Technol.* 3:211-224, 2006; Stanczak et al., *Pharmacol. Rep.* 58:599-613, 2006; Sloan et al., *Pharm. Res.* 23:2729-2747, 2006; Stella et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59:677-694, 2007; Gomes et al., *Molecules* 12:2484-2506, 2007; Krafz et al., *ChemMedChem.* 3:20-53, 2008; Rautio et al., *AAPS J.* 10:92-102, 2008; Rautio et al., *Nat. Rev. Drug. Discov.* 7:255-270, 2008; Pavan et al., *Molecules* 13:1035-1065, 2008; Sandros et al., *Molecules* 13:1156-1178, 2008; Singh et al., *Curr. Med. Chem.* 15:1802-1826, 2008; Onishi et al., *Molecules* 13:2136-2155, 2008; Huttunen et al., *Curr. Med. Chem.* 15:2346-2365, 2008, y Serafin et al., *Mini Rev. Med. Chem.* 9:481-497, 2009.

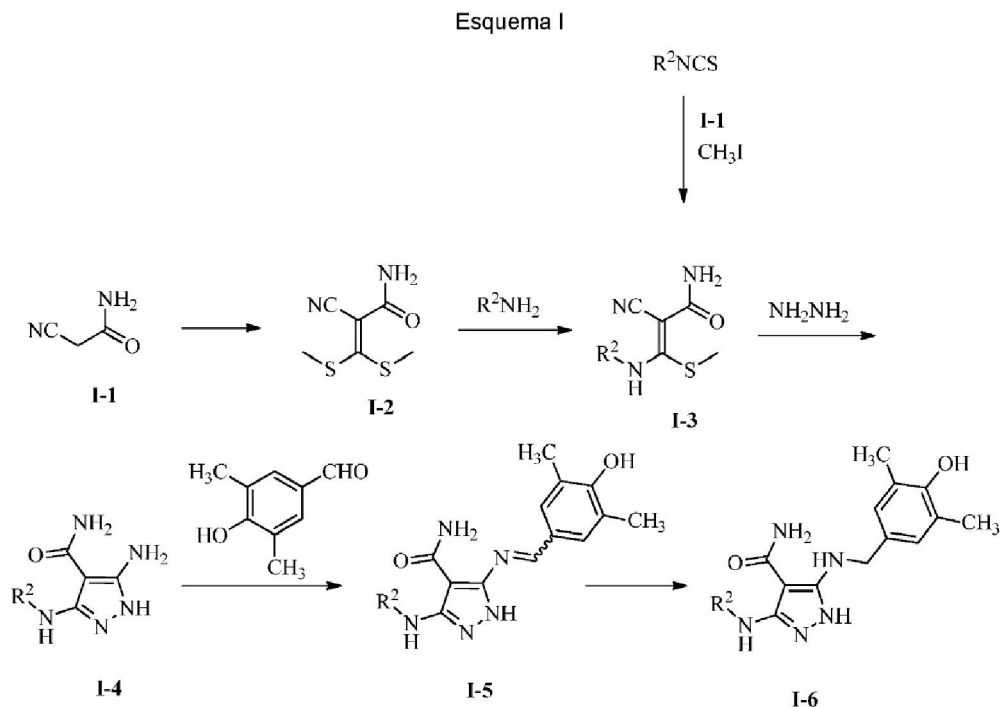
Métodos de síntesis

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden prepararse, aislarse u obtenerse mediante cualquier método conocido por el experto en la materia, y los ejemplos siguientes son sólo representativos y no excluyen otros métodos y procedimientos relacionados. Ver también las solicitudes de patente US nº. 13/830.486 y nº 13/830.712.

Puede prepararse un compuesto de fórmula I tal como se muestra en el Esquema I. En primer lugar, el compuesto 1-1 se convierte en compuesto 1-2 mediante reacción con disulfuro de carbono y dimetilsulfato. A continuación, el compuesto 1-2 reacciona con una amina, tal como R¹NH₂, formando el compuesto 1-3. Alternativamente, el compuesto 1-3 puede prepararse mediante reacción de un isotiocianato (R¹NCS) con el compuesto 1-1 y yoduro de

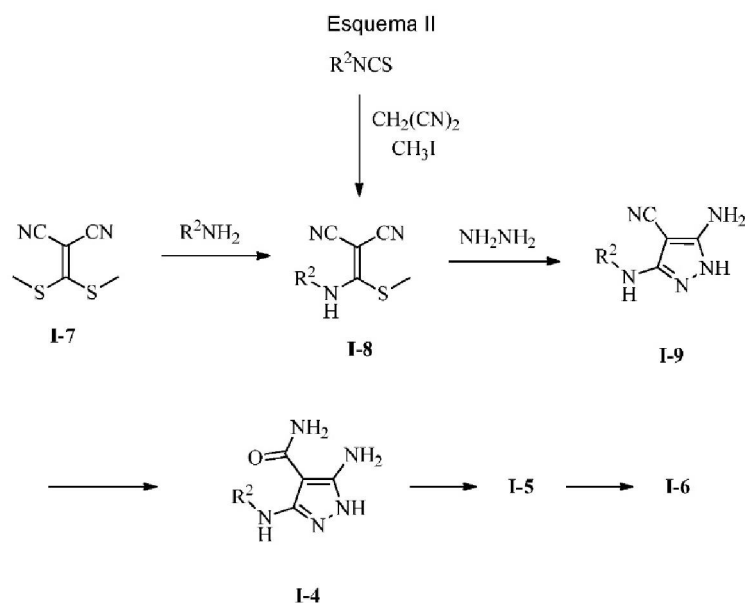
metilo. A continuación, el compuesto 1-3 reacciona con hidrazina para formar el compuesto 1-4, que seguidamente se trata con un compuesto carbonilo, tal como 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído, formando un compuesto de fórmula I, p.ej., el compuesto 1-5. El grupo imina del compuesto 1-5 puede reducirse con un agente reductor, p.ej., borohidruro sódico (NaBH_4) o cianoborohidruro sódico ($\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$), formando el compuesto 1-6.

5



En otra realización, por ejemplo, puede prepararse un compuesto de fórmula I tal como se muestra en el Esquema II. El compuesto 1-7 reacciona con una amina, tal como R^2NH_2 , formando el compuesto 1-8. Alternativamente, el compuesto 1-8 puede prepararse mediante reacción de un isotiocianato (R^2NCS) con malononitrilo y yoduro de metilo. A continuación, el compuesto 1-8 se trata con hidrazina, formando el compuesto 1-9. El grupo ciano del compuesto 1-9 se convierte en aminocarbonilo, p.ej., mediante reacción con peróxido de hidrógeno. A continuación, el compuesto 1-4 puede convertirse en los compuestos 1-5 y 1-6 tal como se indica en la presente memoria.

10



15

Composiciones farmacéuticas

En la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula II-a como ingrediente activo, incluyendo un estereoisómero,

20

enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Los excipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia, y se proporcionan en la presente memoria ejemplos no limitativos de excipientes adecuados. Si un excipiente particular resulta adecuado para la incorporación en una composición o forma de administración farmacéutica depende de una diversidad de factores bien conocidos de la técnica, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, el método de administración. Por ejemplo, las formas de dosis orales, tales como tabletas, pueden contener excipientes no adecuados para la utilización en formas de administración parenterales. La idoneidad de un excipiente particular puede depender además de los ingredientes activos específicos en la forma de administración. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede resultar acelerada por algunos excipientes, tales como lactosa, o al exponerlos al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias resultan particularmente susceptibles de dicha descomposición acelerada. En consecuencia, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de administración que contienen poca, si algo en absoluto, de lactosa u otros monosacáridos o disacáridos. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "sin lactosa" se refiere a que la cantidad de lactosa presente, en caso de haber algo en absoluto, resulta insuficiente para incrementar sustancialmente la tasa de degradación de un ingrediente activo. En una realización, las composiciones sin lactosa comprenden un ingrediente activo proporcionado en la presente memoria, un ligante/relleno y un lubricante. En otra realización, las formas de administración sin lactosa comprenden un ingrediente activo, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

20 El compuesto proporcionado en la presente memoria puede administrarse solo o en combinación con otro u otros compuestos proporcionados en la presente memoria. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula II-a, incluyendo un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden formularse en diversas formas de administración para la administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse además como formas de administración de liberación modificada, incluyendo las formas de administración de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada, rápida, dirigida o programada, y las formas de administración de retención gástrica. Dichas formas de administración pueden prepararse según métodos y técnicas convencionales conocidos por el experto en la materia (ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*; Modified-Release Drug Delivery Technology, 2a ed.; Rathbone et al., eds.; Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008).

35 En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de administración para la administración oral, que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula II-a, incluyendo un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de administración para la administración parenteral, que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula II-a, incluyendo un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de administración para la administración tópica, que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula II-a, incluyendo un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden proporcionarse en una forma de dosis unitaria o en una forma de múltiples dosis. Una forma de dosis unitaria, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración en un ser humano y en un sujeto animal, y envasada individualmente tal como es conocido de la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de uno o más ingredientes activos suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, asociado a los portadores o excipientes farmacéuticos requeridos. Entre los ejemplos de una forma de dosis unitaria se incluyen una ampolla, jeringa y tableta y cápsula envasada individualmente. Por ejemplo, una dosis unitaria de 100 mg contiene aproximadamente 100 mg de un ingrediente activo en una tableta o cápsula envasada. Una forma de dosis unitaria puede administrarse en fracciones o múltiples de la misma. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosis unitaria idénticas en un único envase que debe administrarse en una forma de dosis unitaria segregada. Entre los ejemplos de una forma de dosis múltiple se incluyen un vial, botella de tabletas o cápsulas, o botella de pintas o galones.

65 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse de una vez, o múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis y duración de tratamiento precisos pueden variar con

la edad, peso y condición del paciente bajo tratamiento y pueden determinarse empíricamente utilizando protocolos de ensayo conocidos o mediante extrapolación a partir de un ensayo o datos diagnósticos *in vivo* o *in vitro*. Se entiende además que, para cualquier individuo particular, los regímenes de dosis específicos deberían ajustarse en el tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

A. Administración oral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral pueden proporcionarse en formas de dosis sólidas, semisólidas o líquidas para la administración oral. Tal como se utiliza en la presente memoria, la administración oral incluye además la administración bucal, lingual y sublingual. Entre las formas de dosis oral adecuada se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, tabletas, bucodispersables, tabletas masticables, píldoras, tiras, trociscos, pastillas, grageas, sellos, pellets, goma de mascar medicada, polvos al granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, nieblas orales, soluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, virutas, elixires y jarabes. Además del ingrediente o ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, ligantes, rellenos, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, glidantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración de colorantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión y dispersantes, conservantes, solventes, líquidos no acuosos, ácidos orgánicos y fuentes de dióxido de carbono.

Los ligantes o granuladores proporcionan cohesividad a una tableta, garantizando que la tableta se mantiene intacta después de la compresión. Entre los ligantes o granuladores adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado (p.ej., almidón-1500), gelatina, azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cortezas de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto en polvo y goma guar; celulosas, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como Avicel-PH-101, Avicel-PH-103, Avicel-RC-581, Avicel-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA) y mezclas de los mismos. Entre los rellenos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, talco, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. La cantidad de un ligante o relleno en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria varían según el tipo de formulación y resultará fácilmente discernible por el experto ordinario en la materia. El ligante o relleno puede encontrarse presente en aproximadamente 50% a aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria.

Entre los diluyentes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco y azúcar en polvo. Determinados diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, en el caso de que se encuentren presentes en cantidad suficiente, pueden proporcionar propiedades a algunas tabletas comprimidas que permiten la desintegración en la boca mediante masticación. Dichas tabletas comprimidas pueden utilizarse como tabletas masticables. La cantidad de un diluyente en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria varía según el tipo de formulación y resulta fácilmente discernible por el experto ordinario en la materia.

Entre los desintegrantes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agar, bentonita, celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, gomas, tales como goma guar y veegum HV, pulpa de Citrus, celulosas entrecruzadas, tales como croscarmelosa, polímeros entrecruzados, tales como crosprovidona, almidones entrecruzados, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, tal como glicolato de almidón sódico, polacrilina potásica, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca y almidón pregelatinizado, arcillas, alginas y mezclas de los mismos. La cantidad de un desintegrante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria varía con el tipo de formulación y resulta fácilmente discernible por el experto ordinario en la materia. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 15%, o entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5% en peso de un desintegrante.

Entre los lubricantes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, estearato cálcico, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG), ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, almidón, licopodio, sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA), y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

Entre los glidantes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot

Co. of Boston, MA) y talco sin amianto. Entre los agentes colorantes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, cualquiera de los pigmentos FD&C solubles certificados y autorizados y los pigmentos FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas colorantes y mezclas de los mismos. Una laca colorante es la combinación mediante adsorción de un pigmento soluble en agua y un óxido hidratado de un metal pesado, que resulta en una forma insoluble del pigmento. Entre los agentes saborizantes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutos, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tal como menta piperita y salicilato de metilo. Entre los agentes edulcorantes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Entre los agentes emulsionantes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y surfactantes, tales como monooleato de polioxietilén sorbitano (TWEEN® 20), monooleato 80 de polioxietilén sorbitano (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina. Entre los agentes de suspensión y dispersantes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, veegum, acacia, carbometilcelulosa sódica, hidroxipropil-metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Entre los conservantes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, glicerina, metil- y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol. Entre los agentes humectantes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y éter polioxietilén-laurílico. Entre los solventes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Entre los líquidos no acuosos adecuados utilizados en emulsiones se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Entre los ácidos orgánicos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ácido cítrico y ácido tartárico. Entre las fuentes adecuadas de dióxido de carbono se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, bicarbonato sódico y carbonato sódico.

Debe entenderse que muchos portadores y excipientes puede servir a una pluralidad de funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral pueden proporcionarse en forma de tabletas comprimidas, triturados de tableta, pastillas masticables, tabletas de disolución rápida, tabletas comprimidas múltiples o tabletas de recubrimiento entérico, tabletas recubiertas con azúcar o recubiertas con película. Las tabletas de recubrimiento entérico son tabletas comprimidas recubiertas con sustancias que resisten a la acción de los ácidos estomacales, aunque se disuelven o desintegran en el intestino, protegiendo de esta manera los ingredientes activos frente al medio ácido del estómago. Entre los recubrimientos entéricos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, shellac, shellac amoniacado y ftalatos de acetato de celulosa. Las tabletas recubiertas con azúcar son tabletas comprimidas circundadas por un recubrimiento de azúcar, que pueden resultar beneficiosas en el enmascaramiento de sabores u olores desagradables y en la protección de las tabletas frente a la oxidación. Las tabletas recubiertas con película son tabletas comprimidas que se cubren con una capa delgada o película de un material soluble en agua. Entre los recubrimientos de película se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol-400 y ftalato de acetato de celulosa. El recubrimiento de película proporciona las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Las tabletas comprimidas múltiples son tabletas comprimidas producidas en más de un ciclo de compresión, incluyendo las tabletas en capas y las tabletas recubiertas en prensa o recubiertas en seco.

Las formas de dosis de tableta pueden prepararse a partir del ingrediente activo en forma de polvos, cristalina o granular, solo o en combinación con uno o más portadores o excipientes indicados en la presente memoria, incluyendo ligantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes saborizantes y edulcorantes resultan especialmente útiles en la formación de tabletas y pastillas masticables.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral pueden proporcionarse en forma de cápsulas blandas o duras, que pueden realizarse en gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato cálcico. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de relleno seco (DFC, por sus siglas en inglés), consiste en dos secciones, una que se desliza dentro de la otra, encerrando de esta manera por completo el ingrediente activo. La cápsula elástica blanda (CEB) es una cáscara globular blanda, tal como una cáscara de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cáscaras de gelatina blanda pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son los indicados en la presente memoria, incluyendo metilparabenos y propilparabenos, y ácido sórbico. Las formas de dosis líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en la presente memoria pueden encapsularse en una cápsula. Entre las formas de dosis líquidas y semisólidas adecuadas se incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen dichas soluciones pueden prepararse tal como se indica en la patente US nº 4.328.245, nº 4.409.239 y nº 4.410.545. Las cápsulas también pueden recubrirse tal como es conocido por el experto en la materia a fin de modificar o sostener la disolución del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral pueden proporcionarse en formas de dosis líquidas y semisólidas, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en la que un líquido se dispersa en forma de glóbulos pequeños en otro líquido, que puede ser aceite-en-agua o agua-en-aceite. Entre las emulsiones puede incluirse un líquido o solvente no acuoso farmacéuticamente aceptable, agente emulsionante o conservante. Entre las suspensiones puede incluirse un agente de suspensión y conservante farmacéuticamente aceptable. Entre las soluciones alcohólicas

acuosas puede incluirse un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di(alquilo inferior)acetal de un aldehído de alquilo inferior, p.ej., dietil-acetal de acetaldehído y un solvente miscible en agua con uno o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones transparentes, edulcoradas e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa y puede contener además un conservante.

5 Para una forma de dosis líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol puede diluirse con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, p.ej., agua, para la medición conveniente para la administración.

10 Entre otras formas de dosis líquida y semisólida útiles se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, las que contienen el ingrediente o ingredientes activos proporcionados en la presente memoria, y un mono- o poli-alquilenglicol dialquilado, incluyendo 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, éter polietilenglicol-350-dimetílico, éter polietilenglicol-550-dimetílico, éter polietilenglicol-750-dimetílico, en el que 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del polietilenglicol. Dichas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona,

15 hidroxicoumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito sódico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral pueden proporcionarse además en la forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Pueden prepararse formas de dosis micelares tal como se indica en la patente US nº 6.350.458.

20

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral pueden proporcionarse como gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes, para la reconstitución en una forma de dosis líquida. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

25

Los agentes colorantes y saborizantes pueden utilizarse en la totalidad de las formas de dosis anteriores.

30

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral pueden formularse como formas de dosis de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

35

B. Administración parenteral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse por vía parenteral mediante inyección, infusión o implantación, para la administración local o sistémica. La administración parenteral, tal como se utiliza en la presente memoria, incluye la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinoval, intravesical y subcutánea.

40

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración parenteral pueden formularse en cualesquiera formas de dosis que resulten adecuadas para la administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Dichas formas de dosis pueden prepararse según métodos convencionales conocidos por el experto en la ciencia farmacéutica (ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*).

45

Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración parenteral pueden incluir uno o más portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes frente al crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes acomplejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes ajustadores del pH y gases inertes.

50

55

Entre los vehículos acuosos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa e inyección de Ringer lactato. Entre los vehículos no acuosos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta piperita, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena intermedia de aceite de coco y aceite de semilla de palma. Entre los vehículos miscibles en agua adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (p.ej., polietilenglicol-300 y polietilenglicol-400), propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

60

65

Entre los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, p-hidroxibenzoatos de metilo y de propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (p.ej., cloruro de bencetonio), metilparabenos y propilparabenos y ácido sórbico. Entre los agentes isotónicos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, cloruro sódico, glicerina y dextrosa. Entre los agentes tamponadores adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados los indicados en la presente memoria, incluyendo bisulfito y metabisulfito sódico. Entre los anestésicos locales adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, hidrocloruro de procaína. Los agentes de suspensión y dispersantes adecuados son los indicados en la presente memoria, incluyendo carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados son los indicados en la presente memoria, incluyendo monolaurato de polioxietilén-sorbitano, monooleato 80 de polioxietilén-sorbitano y oleato de trietanolamina. Entre los agentes secuestrantes o quelantes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, EDTA. Entre los agentes ajustadores del pH adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Entre los agentes acomplejantes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclodextrinas, incluyendo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina y sulfobutiléter 7- β -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

En el caso de que las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan para la administración de múltiples dosis, las formulaciones parenterales de dosis múltiples deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, tal como es conocido y se pone en práctica en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral se proporcionan en forma de soluciones estériles listas para utilizar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en forma de productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y tabletas hipodérmicas, para la reconstitución con un vehículo antes de la utilización. En todavía otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en forma de suspensiones estériles listas para utilizar. En todavía otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en forma de productos insolubles secos estériles para la reconstitución con un vehículo antes de la utilización. En todavía otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en forma de emulsiones estériles listas para utilizar.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración parenteral pueden formularse como formas de dosis de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración parenteral pueden formularse en forma de una suspensión, sólido, semisólido o líquido tixotrópico, para la administración en forma de un depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se dispersan en una matriz interna sólida, que está circundada por una membrana polimérica externa que es insoluble en líquidos corporales, aunque permite que el ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas se difunda a su través.

Entre las matrices internas adecuadas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polivinilcloruro plastificado o no plastificado, nilón plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, goma natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrofílicos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico entrecruzado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado entrecruzado.

Entre las membranas poliméricas externas adecuadas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, polietileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, gomas de silicona, polidimetil-siloxanos, goma de neopreno, polietileno clorado, polivinilcloruro, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, yonómero de tereftalato de polietileno, goma butilo, gomas de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. Administración tópica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse tópicamente en la piel, orificios o mucosas. La administración tópica, tal como se utiliza en la presente memoria, incluye la administración (intra)dérmica, conjuntival, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse en cualesquiera formas de dosis que resulten adecuadas para la administración tópica para el efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, pomadas, polvos para uso externo, apósitos, elixires, lociones,

suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, sprays, supositorios, vendas y parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionada en la presente memoria puede comprender además liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y mezclas de los mismos.

5 Entre los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la utilización en las formulaciones tópicas proporcionadas en la presente memoria se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersantes, agentes humectantes o emulsionantes, agentes acomplejantes, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse por vía tópica mediante electroporación, yontoforesis, fonoforesis, sonoforesis o inyección con microaguja o sin aguja, tal como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden proporcionarse en las formas de pomadas, cremas y geles. Entre los vehículos de pomada adecuados se incluyen los vehículos oleaginosos o de hidrocarburo, incluyendo manteca, manteca benzoïnada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y otros aceites, petrolato blanco, vehículos emulsionantes o de absorción, tales como petrolato hidrofílico, sulfato de hidroxistearina y lanolina anhidra, vehículos eliminables con agua, tales como pomada hidrofílica; vehículos de pomada solubles en agua, incluyendo polietilenglicoles de diverso peso molecular, vehículos de emulsión, emulsiones de agua-en-aceite (W/O) o de aceite-en-agua (O/W), incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*). Dichos vehículos son emolientes, aunque generalmente requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

La base crema adecuada puede ser de aceite-en-agua o de agua-en-aceite. Los vehículos de crema adecuados pueden ser lavables con agua y contener una fase de aceite, un emulsionante y una fase acuosa. La fase aceite también se denomina fase "interna", que generalmente comprende petrolato y un alcohol graso, tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa habitualmente, aunque no necesariamente, excede la fase aceite en volumen y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema puede ser un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico.

Los geles son sistemas de tipo suspensión semisólidos. Los geles de fase única contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme en todo el portador líquido. Entre los agentes gelificantes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, polímeros de ácido acrílico entrecruzados, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos y CARBOPOL®; polímeros hidrofílicos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa y gomas de metilcelulosa, tales como tragacanto y goma xantana, alginato sódico y gelatina. A fin de preparar un gel uniforme, pueden añadirse agentes dispersantes, tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante puede dispersarse mediante trituración, mezcla mecánica y/o agitación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse por vía rectal, uretral, vaginal o perivaginal en forma de supositorios, óvulos, bujías, cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, yesos, anticonceptivos, pomadas, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, sprays o enemas. Dichas formas de dosis pueden prepararse utilizando procedimientos convencionales tales como los indicados en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*.

Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para la inserción en orificios corporales, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se funde o ablandan a la temperatura corporal, liberando el ingrediente o ingredientes activos dentro de los orificios. Entre los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en los supositorios rectales y vaginales se incluyen bases o vehículos, tales como agentes rigidificadores, que producen un punto de fusión en la proximidad de la temperatura corporal, al formularse con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, y antioxidantes tal como se indica en la presente memoria, incluyendo bisulfito y metabisulfito sódico. Entre los vehículos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbocera (polioxietilenglicol), espermaceti, parafina, cera blanca y amarilla y mezclas apropiadas de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos de ácidos grasos, e hidrogeles, tales como alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo y ácido poliacrílico. También pueden utilizarse combinaciones de los diversos vehículos. Pueden prepararse supositorios rectales y vaginales mediante compresión o moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse por vía oftálmica en forma de solución, suspensión, pomada, emulsión, solución formadora de gel, polvos para soluciones, geles, insertos oculares e implantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse por vía intranasal o mediante inhalación en el tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de un aerosol o solución para la administración utilizando un recipiente presurizado, bomba, spray, atomizador, tal como un atomizador que utilice la electrodinámica para producir una niebla fina, o nebulizador, sola o en combinación, con un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también pueden proporcionarse en forma de polvos secos para el insuflado, solos o en combinación con un portador inerte, tal como lactosa o fosfolípidos, y gotas nasales. Para la utilización intranasal, los polvos pueden comprender un agente bioadhesivo, incluyendo quitosano o ciclodextrina.

Las soluciones o suspensiones para la utilización en un recipiente presurizado, bomba, spray, atomizador o nebulizador pueden formularse para contener etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo proporcionado en la presente memoria, un propelente como solvente y/o un surfactante tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden micronizarse en un tamaño adecuado para la administración mediante inhalación, tal como aproximadamente 50 micrómetros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Pueden prepararse partículas de dichos tamaños utilizando un método de trituración conocido por el experto en la materia, tal como la molienda de chorro espiral, la molienda de chorro de lecho fluido, el procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, la homogeneización a alta presión o el secado por pulverización.

Pueden formularse cápsulas, blísters y cartuchos para la utilización en un inhalador o insuflador para contener una mezcla de polvos de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, una base de polvos adecuada, tal como lactosa o almidón, y un modificador de rendimiento, tal como leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato. Entre otros excipientes o portadores adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración inhalada/intranasal puede comprender además un saborizante adecuado, tal como mentol y levomentol, y/o edulcorantes, tales como sacarina y sacarina sódica.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata o de liberación modificada, incluyendo la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

D. Liberación modificada

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse en una forma de dosis de liberación modificada. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "liberación modificada" se refiere a una forma de dosis en la que la tasa o sitio de liberación del ingrediente o ingredientes activos es diferente de la de una forma de dosis inmediata al administrarla por la misma vía. Entre las formas de dosis de liberación modificada se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, las formas de dosis de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida y programada y las formas de dosis de retención gástrica. Las formulaciones farmacéuticas en formas de dosis de liberación modificada pueden prepararse utilizando una diversidad de dispositivo de liberación modificada y métodos conocidos por el experto en la materia, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, dispositivo de liberación controlada por matriz, dispositivo de liberación controlada por ósmosis, dispositivos de liberación controlada de multipartículas, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos multicapa, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La tasa de liberación del ingrediente o ingredientes activos también puede modificarse mediante la modificación de los tamaños de partícula y polimorfismo del ingrediente o ingredientes activos.

Entre los ejemplos de liberación modificada se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los indicados en las patentes US nº 3.845.770, nº 3.916.899, nº 3.536.809, nº 3.598.123, nº 4.008.719, nº 5.674.533, nº 5.059.595, nº 5.591.767, nº 5.120.548, nº 5.073.543, nº 5.639.476, nº 5.354.556, nº 5.639.480, nº 5.733.566, nº 5.739.108, nº 5.891.474, nº 5.922.356, nº 5.958.458, nº 5.972.891, nº 5.980.945, nº 5.993.855, nº 6.045.830, nº 6.087.324, nº 6.113.943, nº 6.197.350, nº 6.248.363, nº 6.264.970, nº 6.267.981, nº 6.270.798, nº 6.375.987, nº 6.376.461, nº 6.419.961, nº 6.589.548, nº 6.613.358, nº 6.623.756, nº 6.699.500, nº 6.793.936, nº 6.827.947, nº 6.902.742, nº 6.958.161, nº 7.255.876, nº 7.416.738, nº 7.427.414, nº 7.485.322; Bussemer et al., Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 18, 433-458, 2001; Modified-Release Drug Delivery Technology, 2a ed.; Rathbone et al., Eds.; Marcel Dekker AG: 2005; Maroni et al., Expert. Opin. Drug Deliv. 2, 855-871, 2005; Shi et al., Expert Opin. Drug Deliv. 2, 1039-1058, 2005; Polymers in Drug Delivery; Ijeoma et al., eds.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2006; Badawy et al., J. Pharm. Sci. 9, 948-959, 2007; Modified-Release Drug Delivery Technology, *supra*; Conway, Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 2, 1-8, 2008; Gazzaniga et al., Eur. Pharm. Biopharm. 68, 11-18, 2008; Nagarwal et al., Curr. Drug Deliv. 5, 282-289, 2008; Gallardo et al., Pharm. Dev. Technol. 13, 413-423, 2008; Chrzanowski, AAPS PharmSciTech. 9, 635-638, 2008; Chrzanowski, AAPS PharmSciTech. 9, 639-645, 2008; Kalantzi et al., Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 3, 49-63, 2009; Saigal et al., Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 3, 64-70, 2008 y Roy et al., J. Control Release 134, 74-80, 2009.

1. Dispositivos de liberación controlada por matriz

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosis de liberación modificada pueden fabricarse utilizando un dispositivo de liberación controlada por matriz conocido por el experto en la materia. Ver Takada et al., en: Encyclopedia of Controlled Drug Delivery; Mاتیowitz Ed.; Wiley: vol. 2, 1999.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosis de liberación modificada se formulan utilizando un dispositivo de matriz erosionable, que son polímeros hinchables con agua, erosionables o solubles, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, polímeros sintéticos y polímeros naturales y derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

Entre los materiales útiles para formar una matriz erosionable se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, quitina, quitosano, dextrano y pululano; goma guar, goma arábica, goma karaya, goma de algarrobo, goma tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma xantana y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrofílicos, tales como pectina; fosfátidos, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; celulósicos, tales como etilcelulosa (EC), metiletil-celulosa (MEC), carboximetil-celulosa (CMC), CMEC, hidroxietil-celulosa (HEC), hidroxipropil-celulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), butirato de acetato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, hidroxipropil-metilcelulosa trimelitato de acetato (HPMCAT) y etilhidroxietil-celulosas (EHEC); polivinilpirrolidona; alcohol polivinílico; acetato de polivinilo; ésteres de glicerol ácido graso; poliacrilamida; ácido poliacrílico; copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietil-metacrilato); poliláctidos; copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo; copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico; ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de butilmetacrilato, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, (2-dimetilaminoetil)metacrilato y cloruro de (trimetilaminoetil)metacrilato.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El ingrediente o ingredientes activos se disuelven o dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente mediante difusión a través de la matriz inerte una vez administrados. Entre los materiales adecuados para la utilización como dispositivo de matriz no erosionable se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, polivinilcloruro, copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, yonómero de tereftalato de polietileno, gomas de butilo, gomas de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, copolímero de etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nilón plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, goma natural, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos y copolímeros de carbonato de silicona; polímeros hidrofílicos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospovidona y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado entrecruzado y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada por matriz, la cinética de liberación deseada puede controlarse, por ejemplo, mediante el tipo de polímero utilizado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partícula del polímero y/o del ingrediente o ingredientes activos, la proporción del ingrediente o ingredientes activos respecto al polímero, y otros excipientes o portadores en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosis de liberación modificada pueden prepararse mediante métodos conocidos por el experto en la materia, incluyendo la compresión directa, la granulación seca o húmeda seguido de la compresión, y la granulación de fundido seguida de compresión.

2. Dispositivo de liberación controlada por ósmosis

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosis de liberación modificada pueden fabricarse utilizando un dispositivo de liberación controlada por ósmosis, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, un sistema de una cámara, un sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT) y sistema de núcleo extrusor (ECS). En general, dichos dispositivos presentan por lo menos dos componentes: (a) un núcleo que contiene un ingrediente activo, y (b) una membrana semipermeable con por lo menos un puerto de administración, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla el flujo de entrada de agua hasta el núcleo desde un medio acuoso de utilización para causar la liberación de fármaco mediante extrusión por el puerto o puertos de administración.

Además del ingrediente o ingredientes activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza motriz para el transporte de agua desde el medio de utilización hacia el interior del núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos son los polímeros hidrofílicos hinchables en agua, que también se denominan "osmopolímeros" e "hidrogeles". Entre los polímeros hidrofílicos hinchables en agua adecuados como

agentes osmóticos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, polímeros de vinilo y acrílicos hidrofílicos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), propilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP entrecruzado, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrofóbicos, tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrofílicos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa sódica, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietil-celulosa (CEC), alginato sódico, policarbófilo, gelatina, goma xantana y glicolato de almidón sódico.

La otra clase de agentes osmóticos son los osmógenos, que son capaces de embeberse en agua, afectando al gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Entre los osmógenos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro cálcico, cloruro sódico, cloruro de litio, sulfato potásico, fosfatos potásicos, carbonato sódico, sulfito sódico, sulfato de litio, cloruro potásico y sulfato sódico; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebáico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico y ácido tartárico, urea y mezclas de los mismos.

Pueden utilizarse agentes osmóticos de diferentes tasas de disolución para influir sobre la rapidez con que el ingrediente o ingredientes activos se administran inicialmente a partir de la forma de administración. Por ejemplo, pueden utilizarse azúcares amorfos, tales como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar una administración más rápida durante el primer par de horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. En este caso, el ingrediente o ingredientes activos se liberan a una tasa para sustituir la cantidad del ingrediente activo metabolizada y excretada.

El núcleo puede incluir además una amplia diversidad de otros excipientes y portadores tal como se indica en la presente memoria para potenciar el rendimiento de la forma de administración o para estimular la estabilidad o el procesamiento.

Entre los materiales útiles para formar la membrana semipermeable se incluyen diversos grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables en agua e insolubles en agua a pH fisiológicamente relevantes, o son susceptibles de convertirse en insolubles en agua mediante alteración química, tal como entrecruzamiento. Entre los ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el recubrimiento se incluyen acetato de celulosa (CA) plastificado, no plastificado y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, butirato de acetato de celulosa (CAB), etilcarbamato de CA, CAP, metilcarbamato de CA, succinato de CA, trimelitato de acetato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, etilcarbonato de CA, cloroacetato de CA, etiloxalato de CA, metilsulfonato de CA, butilsulfonato de CA, p-toluenosulfonato de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta-glucano, triacetato de beta-glucano, dimetilacetato de acetaldehído triacetato de goma garrofin, etileno hidroxilado-acetato de vinilo, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, ácidos poli(acrílicos) y ésteres y poli(ácidos metacrílicos) y ésteres y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrofóbica, en la que los poros están sustancialmente llenos con un gas y no resultan humectados por el medio acuoso, sino que son permeables al vapor de agua, tal como se da a conocer en la patente US nº 5.798.119. Dicha membrana hidrofóbica, aunque permeable al vapor de agua está compuesta típicamente de polímeros hidrofóbicos, tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

El puerto o puertos de administración en la membrana semipermeable pueden formarse después del recubrimiento mediante perforación mecánica o por láser. El puerto o puertos de administración también pueden formarse in situ mediante erosión de un tapón de material soluble en agua o mediante ruptura de una parte más delgada de la membrana sobre una mella en el núcleo. Además, pueden formarse puertos de administración durante el procedimiento de recubrimiento, tal como en el caso de los recubrimientos de membrana asimétrica del tipo dado a conocer en las patentes US nº 5.612.059 y nº 5.698.220.

La cantidad total del ingrediente o ingredientes activos liberada y la tasa de liberación pueden modularse sustancialmente mediante el grosor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de los puertos de administración.

Las composiciones farmacéuticas en una forma de administración de liberación controlada por ósmosis pueden

comprender además excipientes o portadores convencionales adicionales tal como se indica en la presente memoria para fomentar el rendimiento o procesamiento de la formulación.

5 Las formas de administración de liberación controlada por ósmosis pueden prepararse según métodos y técnica convencionales conocidos por el experto en la materia. Ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*; Santus y Baker, J. Controlled Release 35, 1-21, 1995; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 26, 695-708, 2000 y Verma et al., J. Controlled Release 79, 7-27, 2002.

10 En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan como forma de administración de liberación controlada AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente o ingredientes activos y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Ver la patente US nº 5.612.059 y la solicitud de patente internacional nº WO 2002/17918. Las formas de administración de liberación controlada MAT pueden prepararse según métodos y técnicas convencionales conocidos por el experto en la materia, incluyendo la compresión directa, la granulación seca, la granulación húmeda y un método de recubrimiento por inmersión.

15 En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan como forma de administración de liberación controlada ESC, que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente o ingredientes activos, una hidroxietilcelulosa y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivo de liberación controlada multiparticulada

25 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de administración de liberación modificada pueden fabricarse en forma de un dispositivo de liberación controlada multipartícula, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos o pellets, comprendidos entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 3 mm, aproximadamente 50 µm y 2,5 mm, o entre aproximadamente 100 µm y aproximadamente 1 mm de diámetro. Dichos multiparticulados pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia, incluyendo la granulación húmeda y seca, la extrusión/esferonización, la compactación con rodillo, la coagulación de fundido y el recubrimiento por pulverización de núcleos sembrados. Ver, por ejemplo, Multiparticulate Oral Drug Delivery; Ghebre-Sellassie Ed.; Marcel Dekker: 1994 y Pharmaceutical Pelletization Technology; Ghebre-Sellassie Ed.; Marcel Dekker: 1989.

35 Otros excipientes o portadores tales como los indicados en la presente memoria pueden mezclarse con las composiciones farmacéuticas para ayudar en el procesamiento y formación de los multiparticulados. Las partículas resultantes pueden ellas mismas constituir el dispositivo multiparticulado o pueden recubrirse con diversos materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos y polímeros hinchables en agua y solubles en agua. Los multiparticulados pueden procesarse adicionalmente en forma de una cápsula o una tableta.

4. Administración dirigida

45 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también pueden formularse para ser dirigidas a un tejido, receptor u otra zona particular del cuerpo del sujeto que debe tratarse, incluyendo sistemas de administración basados en liposomas, eritrocitos resellados y anticuerpos. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los dados a conocer en las patentes US nº 5.709.874, nº 5.759.542, nº 5.840.674, nº 5.900.252, nº 5.972.366, nº 5.985.307, nº 6.004.534, nº 6.039.975, nº 6.048.736, nº 6.060.082, nº 6.071.495, nº 6.120.751, nº 6.131.570, nº 6.139.865, nº 6.253.872, nº 6.271.359, nº 6.274.552, nº 6.316.652, nº y 7.169.410.

Métodos de utilización

50 En la presente memoria se da a conocer un método para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición mediado por la quinasa RC en un sujeto, que comprende administrar en el sujeto un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula I, incluyendo un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 Se da a conocer además en la presente memoria un método para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición sensible a la modulación de la actividad de la quinasa RC en el sujeto, que administra en el sujeto un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula I, que incluye un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 Se da a conocer además en la presente memoria un método para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición sensible a la inhibición de la actividad de la quinasa RC en un sujeto, mediante la administración en el sujeto de un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula

65

I, que incluye un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En una realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula Ii-a, incluyendo un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la utilización en un método para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición relacionada con eosinófilos en un sujeto.

10 En otra realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula Ii-a, que incluye un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la utilización en un método para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición relacionada con basófilos en un sujeto.

15 En todavía otra realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula Ii-a, que incluye un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la utilización en un método para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición relacionada con mastocitos en un sujeto.

20 En todavía otra realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula Ii-a, que incluye un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la utilización en un método para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria en un sujeto.

En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

30 Entre los trastornos, enfermedades o condiciones tratables con un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula II-a, incluyendo un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas, incluyendo trastornos de anafilaxis sistémica e hipersensibilidad, dermatitis atópica, urticaria, alergias farmacológicas, alergias a picaduras de insectos, alergias alimentarias (incluyendo la enfermedad celíaca y similares) y mastocitosis, 35 (2) enfermedades intestinales inflamatorias, incluyendo la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la ileítis y la enteritis, (3) vasculitis y síndrome de Behçet, (4) soriasis y dermatosis inflamatorias, incluyendo dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgica, urticaria, patologías cutáneas víricas y lupus eritematoso cutáneo, (5) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, incluyendo asma alérgica, asma inducido por el ejercicio, rinitis alérgica, otitis media, conjuntivitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (6) enfermedades autoinmunes, incluyendo artritis (incluyendo la reumatoide y la sorriática), lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves y glomerulonefritis, (7) rechazo del injerto (incluyendo rechazo del aloinjerto y enfermedad del injerto contra el huésped), p.ej., rechazo de injerto de piel, rechazo de trasplante de órgano sólido, rechazo del trasplante de médula ósea, (8) fiebre, (9) trastornos cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de 40 pecho, infarto de miocardio, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, restenosis y estenosis vascular, (10) trastornos cerebrovasculares, incluyendo lesión cerebral traumática, ictus, daño por reperfusión isquémica y aneurisma, (11) cánceres de mama, piel, próstata, cuello uterino, útero, ovario, testículos, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tracto gastrointestinal (p.ej., esófago, estómago y páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema linfático, (12) fibrosis, enfermedad del tejido conectivo y sarcoidosis, (13) condiciones genitales y reproductivas, incluyendo disfunción eréctil, (14) trastornos gastrointestinales, incluyendo gastritis, úlceras, náusea, pancreatitis y vómitos, (15) trastornos neurológicos, incluyendo enfermedad de Alzheimer, (16) trastornos del sueño, incluyendo insomnio, narcolepsia, síndrome de la apnea del sueño y síndrome de Pickwick, (17) dolor, (18) trastornos renales, (19) trastornos oculares, incluyendo glaucoma, y (20) enfermedades infecciosas, 55 incluyendo VIH.

En determinadas realizaciones, el trastorno, enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en asma, asma alérgica, asma inducido por el ejercicio, rinitis alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, bronquitis eosinofílica, alergias alimentarias, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, 60 enfermedad de Crohn, mastocitosis, síndrome hiper-IgE, lupus eritematoso sistémico, soriasis acné, esclerosis múltiple, rechazo del aloinjerto, daño por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, leucemia basofílica, urticaria crónica, leucocitosis basofílica, eccema, artritis, artritis reumatoide, artritis sorriática y osteoartritis.

65 En determinadas realizaciones, el trastorno, enfermedad o condición es asma, asma inducida por el ejercicio, rinitis

alérgica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o conjuntivitis alérgica. En determinadas realizaciones, el trastorno, enfermedad o condición es la EPOC.

Según el trastorno, enfermedad o condición que debe tratarse, y el estado del sujeto, los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente memoria pueden administrarse por vías de administración oral, parenteral (p.ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (p.ej., transdérmica o local), y puede formularse, solo o conjuntamente, en una unidad de administración adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración. En la presente memoria se proporciona además la administración de los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una formulación de depósito, en los que el ingrediente activo se libera durante un periodo de tiempo predefinido.

En el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de los trastornos, enfermedades y condiciones, un nivel de dosis apropiado generalmente está comprendido entre aproximadamente 0,001 y 100 mg por kg de peso corporal del sujeto al día (mg/kg al día), entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 75 mg/kg al día, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/kg al día, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 25 mg/kg al día, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/kg al día, que pueden administrarse en una única dosis o en múltiples dosis. Dentro de dicho intervalo, la dosis puede estar comprendida entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 0,05, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,5, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5,0, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg al día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis está comprendido entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg al día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis está comprendido entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 75 mg/kg al día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis está comprendido entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/kg al día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis está comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 25 mg/kg al día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis está comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/kg al día.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse en forma de tabletas que contienen entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo; en una realización aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 750, aproximadamente 800, aproximadamente 900 y aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis en el paciente que debe tratarse. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, incluyendo una vez, dos veces, tres veces y cuatro veces al día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosis para cualquier paciente particular puede modificarse y dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la condición particular y el huésped sometido a terapia.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan métodos *in vitro* de modulación de la actividad de la quinasa RC, que comprende poner en contacto una quinasa RC con un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula II-a, incluyendo un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, la quinasa RC se expresa mediante una célula.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula II-a, incluyendo un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, también puede combinarse o utilizarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de los trastornos, enfermedad o condiciones para los que los compuestos proporcionados en la presente memoria resultan útiles, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, asma, EPOC, rinitis alérgica, eccema, soriasis, dermatitis atópica, fiebre, sepsis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo del trasplante, enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer, enfermedades infecciosas y aquellas patologías indicadas en la presente memoria.

En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden combinarse con uno o más fármacos esteroides conocidos de la técnica, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticosterona, fluorocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona y triamcinolona.

En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden combinarse con uno

o más agentes antibacterianos conocidos de la técnica, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, amicacina, amoxicilina, ampicilina, arsfenamin, azitromicina, aztreonam, azlocilina, bacitracina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefdinir, cefditorina, cefepima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozilo, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol, cilastina, ciprofloxacino, claritromicina, clindamicina, cloxacilina, colistina, dalfopristina, demeclociclina, dicloxacilina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina, enrofloxacin, ertepenem, etambutol, flucloxacilina, fosfomicina, furazolidona, gatifloxacina, geldanamycin, gentamicina, herbimicina, imipenem, isoniazida, canamicina, levofloxacina, linezolid, lomefloxacino, loracarbef, mafenida, moxifloxacino, meropenem, metronidazol, mezlocilina, minociclina, mupirocina, nafcilina, neomicina, netilmicina, nitrofurantoína, norfloxacino, ofloxacino, oxitetraciclina, penicilina, piperacilina, platensimicina, polimixina B, prontosil, pirazinamida, quinupristina, rifampina, roxitromicina, espectinomycin, estreptomycin, sulfacetamida, sulfametizol, sulfametoxazol, teicoplanina, telitromicina, tetraciclina, ticarcilina, tobramicina, trimetoprim, troleandomicina, trovafloxacino y vancomicina.

En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden combinarse con uno o más agentes antifúngicos conocidos de la técnica, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, amorolfina, anfotericina B, anidulafungina, bifonazol, butenafina, butoconazol, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, isoconazol, itraconazol, quetoconazol, micafungina, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidina, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol y voriconazol.

En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden combinarse con uno o más anticoagulantes conocidos de la técnica, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, acenocoumarol, argatroban, bivalirudina, lepirudina, fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarina y ximelagatran.

En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden combinarse con uno o más trombolíticos conocidos de la técnica, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, anistreplasa, reteplasa, t-PA (alteplasa activada), estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa.

En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden combinarse con uno o más agentes antiinflamatorios no esteroideos conocidos de la técnica, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, aceclofenac, acetaminofen, amoxiciprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenac, carprofeno, celecoxib, salicilato de colina y magnesio, diclofenac, diflunisal, etodolac, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, quetoprofeno, quetorolac, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de salicilo, sulindac, sulfpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico y tolmetina.

En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden combinarse con uno o más agentes antiplaquetarios conocidos de la técnica, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, abciximab, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina y tirofina.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria también pueden administrarse en combinación con otras clases de compuestos, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, (1) agentes alfa-adrenérgicos, (2) agentes antiarrítmicos, (3) agentes antiescleróticos, tales como inhibidores de ACAT, (4) antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina y plicamicina, (5) agentes anticáncer y agentes citotóxicos, p.ej., agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas y triacenos, (6) anticoagulantes, tales como acenocoumarol, argatroban, bivalirudina, lepirudina, fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarina y ximelagatran; (7) agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (p.ej., metformina), inhibidores de glucosidasa (p.ej., acarbosa), insulinas, meglitinidas (p.ej., repaglinida), sulfonilureas (p.ej., glimepirida, glibúrido y glipizida), tiozolidindionas (p.ej., troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona) y agonistas de PPAR-gamma, (8) agentes antifúngicos, tales como amorolfina, anfotericina B, anidulafungina, bifonazol, butenafina, butoconazol, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, isoconazol, itraconazol, quetoconazol, micafungina, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidina, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol y voriconazol, (9) antiinflamatorios, p.ej., agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aceclofenac, acetaminofen, amoxiciprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenac, carprofeno, celecoxib, salicilato de colina y magnesio, diclofenac, diflunisal, etodolac, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, quetoprofeno, quetorolac, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de salicilo, sulindac, sulfpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico y tolmetina, (10) antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina y análogos de pirimidina, (11) agentes antiplaquetarios, tales como bloqueantes de GPIIb/IIIa (p.ej., abciximab, eptifibatid, y tirofina), antagonistas de P2Y(AC) (p.ej., clopidogrel, ticlopidina y CS-747), cilostazol, dipiridamol y aspirina, (12) antiproliferantes, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus) y micofenolato mofetilo, (13) anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tales como etanercept, rapamicina y leflunomida, (14) inhibidores de aP2, (15) agentes beta-adrenérgicos, tales como carvedilol y metoprolol, (16) sequestrantes de ácidos biliares, tales como questrán, (17) bloqueantes de los canales del calcio, tales como

besilato de amlodipina, (18) agentes quimioterapéuticos, (19) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib, (20) ciclosporinas, (21) fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida, (22) diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, polítiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticinafeno, clortalidona, furosenida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, amilóride y espironolactona, (23) inhibidores del enzima conversor de la endotelina (ECE), tales como fosforamidón, (24) enzimas, tales como L-asparaginasa, (25) inhibidores del factor VIIa e inhibidores del factor Xa, (26) inhibidores de la proteína farnesilo transferasa, (27) fibratos, (28) inhibidores de factor de crecimiento, tales como moduladores de la actividad de PDGF, (29) secretagogos de hormona del crecimiento, (30) inhibidores de la HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina o visastatina); inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), (31) agentes hormonales, tales como glucocorticoides (p.ej., cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas y antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante y acetato de octreótide, (32) inmunosupresores, (33) antagonistas de receptor mineralocorticoide, tales como espironolactona y eplerenona, (34) agentes disruptores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas, (35) agentes estabilizadores de microtúbulos, tales como paclitaxel, docetaxel y epotilones A-F, (36) inhibidores de MTP, (37) niacina, (38) inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (p.ej., cilostazol) e inhibidores de PDE V (p.ej., sildenafilo, tadalafilo y vardenafil), (39) productos de origen vegetal, tales como alcaloides vinca, epipodofilotoxinas y taxanos, (40) antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF), (41) complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino y carboplatino, (42) abridores de canales del potasio, (43) inhibidores de la proteína prenilo transferasa, (44) inhibidores de la proteína tirosina quinasa, (45) inhibidores de renina, (46) inhibidores de la escualeno sintetasa, (47) esteroides, tales como aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticosterona, fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona y triamcinolona, (48) inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap, (49) inhibidores de trombina, tales como hirudina, (50) agentes trombolíticos, tales como anistreplasa, reteplasa, tenecteplasa, activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa y complejo de estreptoquinasa del plasminógeno anisólido (APSAC), (51) antagonistas del receptor de tromboxano, tales como ifetrobán, (52) inhibidores de topoisomerasa, (53) inhibidores de vasopeptidasa (inhibidores duales de NEP-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilat, y (54) otros agentes misceláneos, tales como hidroxiurea, procarbacin, mitotano, hexametilmelamina y compuestos de oro.

Dichos otros agentes, o fármacos, pueden administrarse por una vía y en una cantidad utilizada habitualmente para los mismos, simultánea o secuencialmente con los compuestos proporcionados en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula II-a, incluyendo un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En el caso de que un compuesto proporcionado en la presente memoria se utilice simultáneamente a otro u otros fármacos, puede utilizarse una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto proporcionado en la presente memoria, aunque ello no resulta necesario. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria incluyen las que contienen además otro u otros ingredientes activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto proporcionado en la presente memoria.

La proporción en peso de un compuesto proporcionado en la presente memoria respecto al segundo ingrediente activo puede modificarse y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente se utilizará una dosis eficaz de cada uno. De esta manera, por ejemplo en el caso de que un compuesto proporcionado en la presente memoria se combine con un AINE, la proporción en peso del compuesto al AINE puede estar comprendida entre aproximadamente 1.000:1 y aproximadamente 1:1.000, o entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto proporcionado en la presente memoria y otros ingredientes activos generalmente también se encontrarán comprendidas dentro del intervalo anteriormente indicado, aunque en cada caso, debería utilizarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria también pueden proporcionarse como artículo fabricado utilizando materiales de envasado bien conocidos por el experto en la materia. Ver, p.ej., las patentes US nº 5.323.907, nº 5.052.558 y nº 5.033.252. Entre los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, paquetes blíster, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo deseado de administración y tratamiento.

En la presente memoria se dan a conocer además kits que, utilizados por el profesional médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos en el sujeto. En determinadas realizaciones, el kit proporcionado en la presente memoria incluye un envase y una forma de dosis de un compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula I, incluyendo un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El kit puede incluir además un recipiente que comprende una forma de administración del compuesto proporcionado en la presente memoria, p.ej., un compuesto de fórmula I, incluyendo un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o sal, solvato, hidrato o profármaco

farmacéuticamente aceptable de los mismos, en un recipiente que comprende otro u otros agentes terapéuticos indicados en la presente memoria.

5 Los kits proporcionados en la presente memoria pueden incluir además dispositivo que se utilizan para administrar los ingredientes activos. Entre los ejemplos de dichos dispositivos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, jeringas, inyectores sin aguja, bolsas de goteo, parches e inhaladores. Los kits proporcionados en la presente memoria pueden incluir además condones para la administración de los ingredientes activos.

10 Los kits proporcionados en la presente memoria pueden incluir además vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, en el caso de que un ingrediente activo se proporcione en una forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril sin partículas que resulta adecuada para la administración parenteral. Entre los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, vehículos acuosos, incluyendo, aunque sin limitación, agua para inyección USP, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol, y vehículos no acuosos, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

20 La exposición se entenderá adicionalmente mediante los ejemplos no limitativos a continuación.

Ejemplos

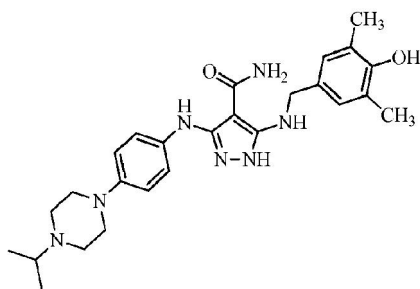
25 Tal como se utilizan en la presente memoria, los símbolos y convenciones utilizados en dichos procedimientos, esquemas y ejemplos, con independencia de si una abreviatura particular se define específicamente, son consistentes con los utilizados en la literatura científica actual, por ejemplo, Journal of the American Chemical Society o Journal of Biological Chemistry. Específicamente, aunque no a título limitativo, pueden utilizarse las abreviaturas siguientes en los ejemplos y en toda la especificación: g (gramos), mg (miligramos), ml (mlilitros), μ l (microlitros), l (litros), mM (milimolar), μ M (micromolar), Hz (hercio), Mhz (megahercio), mmoles (milimoles), eq. (equivalente), h (horas), min (minutos), EM (espectrometría de masas), RMN (resonancia magnética nuclear), IEP (ionización por electropulverización), ACN (acetonitrilo), CDCl_3 (cloroformo deuterado), DCM (diclorometano), DMF (*N,N*-dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), $\text{DMSO-}d_6$ (dimetilsulfóxido deuterado), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), Et_2O (éter dietílico), MeOH (metanol), PE (éter de petróleo), TBDME (éter *terc*-butildimetílico), THF (tetrahidrofurano), DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina), TEA (trietylamina), DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DMAP (4-dimetilaminopiridina), AIBN (1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), CDI (carbonildiimidazol), EDCI o EDC (*N*-etil-*N*-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida), TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio), Me (metilo), Et (etilo), *i*Pr (isopropilo), *t*Bu (*terc*-butilo), Boc (*terc*-butoxilcarbonilo), Cbz (bencilcarbamato), Fmoc (carbamato de 9-fluorenilmetilo), Bn (bencilo), PMB (*para*-metoxi bencilo), Bs (4-bromo-bencenosulfonilo), TMS (trimetilsililo), TsOH (ácid tosilico), TsO (tosilato), DEAD (dietilazodicarboxilato), DIAD (diisopropilazodicarboxilato), AcCl (cloruro de acetilo), TFA (ácido trifluoroacético), TBAF (fluoruro de tetra-*n*-butilamonio) y *t*BuOK (*terc*-butóxido de potasio).

45 Para la totalidad de los ejemplos siguientes, pueden utilizarse métodos de tratamiento final y purificación estándares conocidos por el experto en la materia. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario. Las metodologías de síntesis en la presente memoria pretenden ejemplificar la química aplicable mediante la utilización de ejemplos específicos y no son indicativas del alcance de la exposición. Pueden encontrarse ejemplos de síntesis relacionados en, p.ej., las patentes US n°. 13/830.486 y n° 13/830.712.

50 Los materiales de partida utilizados en los ejemplos indicados a continuación en la presente memoria se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante un método conocido por el experto en la materia.

Ejemplo 1

55 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 1

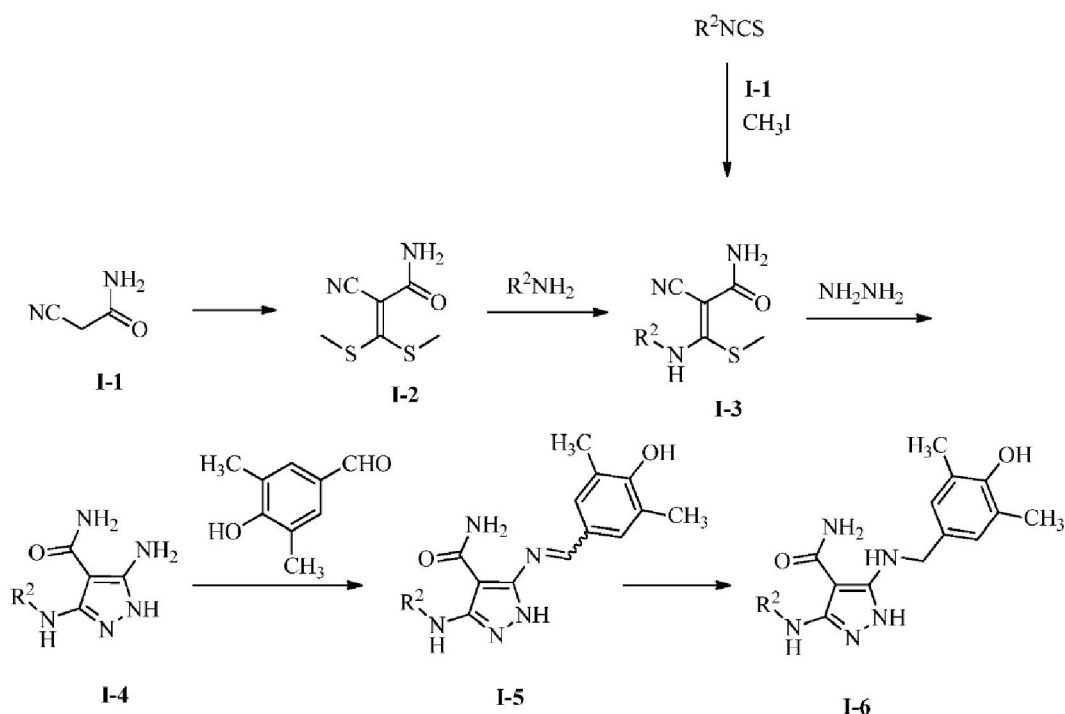


1

El compuesto 1 se preparó según el Esquema 1.

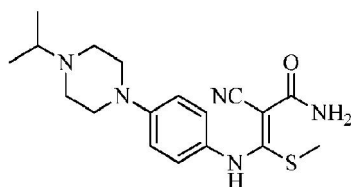
5

Esquema I



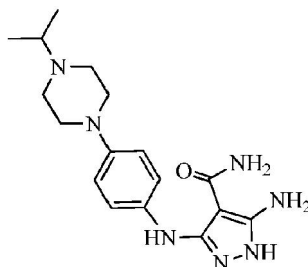
10 *Preparación de 2-ciano-3,3-bis(metiltio)acrilamida I-2.* Una mezcla de 2-cianoacetamida (10 g, 118,9 mmoles) e hidróxido potásico (6,661 g, 118,9) en ACN (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición lenta de disulfuro de carbono (9,054 g, 118,9 mmoles) a temperatura ambiente. Tras agitar la solución durante 3 h a temperatura ambiente, se añadió dimetilsulfato (19,5 g, 154,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo se redisolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y solución hipersalina, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con EtOAc/hexanos, se filtró y se secó, proporcionando el compuesto I-2 (9,4 g, rendimiento de 42%, pureza de 99,0%) en forma de un sólido amarillo.

20 Se disolvió 2-ciano-3,3-bis(metiltio)acrilamida I-2 (0,500 g) en 15 ml de EtOH y se añadió 4-(4-(2-propil)-piperazín-1-il)anilina (1,0 eq.). La reacción se agitó a 75°C hasta que la amida inicial se encontraba ausente en la HPLC. Una vez completada (18 h), la reacción se llevó a la temperatura ambiente y se filtró, obteniendo 2-ciano-3-((4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenil)amino)-3-(metiltio)acrilamida A1 en forma de unos polvos de color violeta. Se dejó que el producto se secase al vacío durante 1 h.



2-ciano-3-((4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenil)amino)-3-(metiltio)acrilamida A1

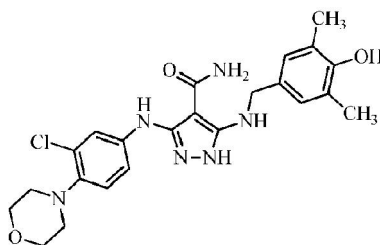
5 A continuación, se suspendió 2-ciano-3-((4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenil)amino)-3-(metiltio)acrilamida A1 en 10 ml de EtOH y se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (1,0 eq.). La reacción se calentó a 75°C hasta que A1 se encontraba ausente (HPLC). Una vez el intermediario se encontraba ausente (18 h), la reacción se llevó a la temperatura ambiente y se filtró, obteniendo 5-amino-3-((4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida A2 en forma de unos polvos de color violeta. Se dejó que el producto se secase al vacío durante 1 h.

5-amino-3-((4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida A2

15 Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,200 g) **A2** en EtOH (4 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,122 g). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjugaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto A3, que se utilizó sin purificación.

20 A una suspensión de A3 (246 mg) en DMF (2 ml) y MeOH (4 ml) se añadió lentamente borohidruro de sodio (39 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH. Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 1 (75 mg, pureza de 95,1%) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,79 (d, *J* = 8Hz, 2H), 6,12 (s, 3H), 4,16 (d, *J* = 8Hz, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,67 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,18 (s, 6H), 1,00 (s, 6H).

30 Ejemplo de referencia 2

Síntesis de 3-((3-cloro-4-morfolinofenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 2

2

35 Se preparó el intermediario 5-amino-3-((3-cloro-4-morfolinofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

40 Se suspendió 5-amino-3-((3-cloro-4-morfolinofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (530 mg, 1,57 mmoles) y 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,285 g, 1,90 mmoles, 1,2 eq.) en EtOH (9 ml) y se añadió piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 18 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado separado se recogió mediante filtración por succión y se enjuagó con etanol, proporcionando la imina en bruto en forma de polvos amarillos.

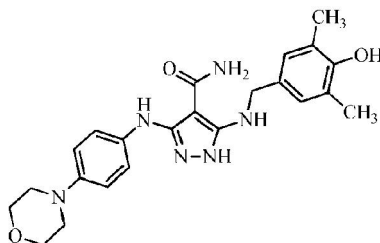
45 A una suspensión de imina (312 mg, 0,67 mmoles) en DMF (15 ml) y MeOH (3 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (51 mg, 1,34 mmoles, 2,0 eq.) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió agua (100 ml) hasta obtener una solución transparente. A la solución bajo agitación resultante, se añadió gota a gota HCl (3,0 N) hasta persistir el precipitado. Se continuó con la agitación en

un baño de hielo durante 1 h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 2 (291 mg, rendimiento de 93%, pureza de 95,7%) en forma de unos polvos blancos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11.47 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.68 (m, 3H), 4.17 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.86 (m, 4H), 2.14 (s, 6H).

5

Ejemplo 3

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-morfolinofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 3



3

10

Se preparó el intermediario 5-amino-3-((4-morfolinofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

15 Se suspendió 5-amino-3-((4-morfolinofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (1,06 g, 3,51 mmoles) y 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,790 g, 5,26 mmoles, 1,5 eq.) en EtOH (25 ml) y ácido acético (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 24 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen original. El precipitado separado se recogió mediante filtración por succión y se enjuagó con etanol, proporcionando la imina en bruto en forma de unos polvos de color naranja.

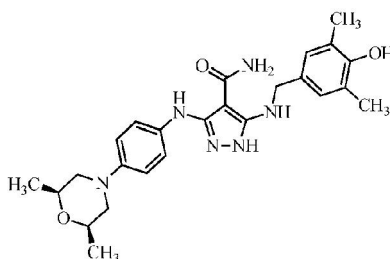
20

A una solución de imina (1,36 g, 3,13 mmoles) en DMSO (15 ml) y MeOH (3 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (180 mg, 6,26 mmoles, 2,0 eq.) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 horas, se añadió agua y el precipitado resultante se aisló mediante filtración por succión y se lavó con agua. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO (6 ml), se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH (3 ml). Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó, rindiendo compuesto 3 (1,125 g, rendimiento de 82%, pureza de 97%) en forma de unos polvos blancos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,81 (d, J=8Hz, 2H), 6,63 (s, 2H), 4,16 (d, J = 8Hz, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,14 (s, 6H).

30

Ejemplo 4

Síntesis de 3-((4-(2,6-dimetilmorfolino)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 4



4

35

El intermediario 5-amino-3-((4-(2,6-dimetilmorfolino)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

40 Se suspendió 5-amino-3-((4-(2,6-dimetilmorfolino)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,530 g) en EtOH (11 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,330 g). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación.

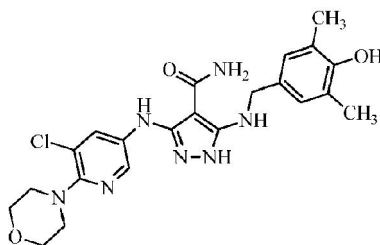
45

A una suspensión de imina (100 mg) en DMF (1 ml) y MeOH (2 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (17 mg)

a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH. Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 4 (60 mg, pureza de 99%) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,81 (m, 2H), 6,62 (s, 3H), 4,16 (d, *J* = 8Hz, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,37 (d, *J* = 8Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,13 (d, *J* = 8Hz, 6H).

Ejemplo de referencia 5

Síntesis de 3-((5-cloro-6-morfolinopiridín-3-il)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 5



5

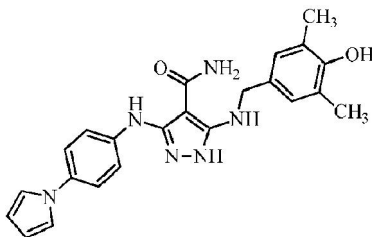
Se sintetizó el intermediario 5-amino-3-((5-cloro-6-morfolinopiridín-3-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((5-cloro-6-morfolinopiridín-3-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,091 g) e EtOH (10 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,060 g). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (122 mg), que se utilizó sin purificación.

A una suspensión de imina (122 mg) en DMF (3 ml) y MeOH (1 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (20 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH. Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 5 (99 mg, pureza de 96,5%) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,51 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,74 (m, 3H), 4,17 (d, *J* = 8Hz, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ejemplo 6

Síntesis de 3-((4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 6



6

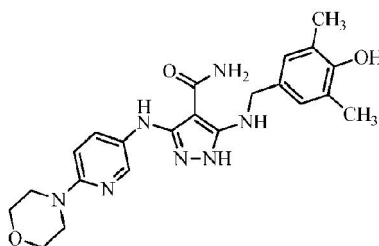
El intermediario 3-((4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil)amino)-5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 3-((4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil)amino)-5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,150 g) en EtOH (10 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,040 g). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación.

A una suspensión de imina (275 mg) en DMF (2 ml) y MeOH (4 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (50 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH. Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 6 (75 mg, pureza de 99%) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11.50 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.19 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.68 (s, 3H), 6.20 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 8Hz, 2H), 2.15 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 7

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 7



7

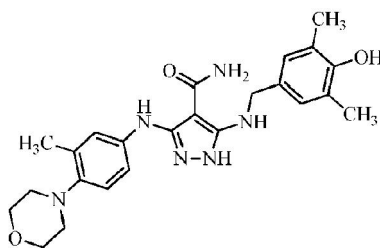
El intermediario 5-amino-3-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,200 g) en EtOH (10 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,050 g). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación.

A una suspensión de imina (241 mg) en DMF (2 ml) y MeOH (4 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (42 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH. Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 7 (75 mg, pureza de 99%) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,74 (d, *J* = 8Hz, 1H), 6,66 (s, 3H), 4,16 (d, *J* = 8Hz, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 8

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((3-metil-4-morfolinofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 8



8

El intermediario 5-amino-3-((3-metil-4-morfolinofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

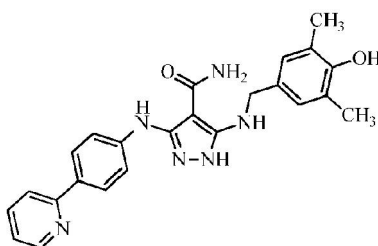
Se suspendió 5-amino-3-((3-metil-4-morfolinofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,150 g) en EtOH (3 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,100 g). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos

separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación.

5 A una suspensión de imina (145 mg) en DMF (2 ml) y MeOH (4 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (24 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH. Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 8 (100 mg, pureza de 99%) en
10 forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,91 (m, 3H), 6,64 (s, 3H), 4,16 (d, *J* = 8Hz, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 6H).

Ejemplo 9

15 Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(piridín-2-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 9



9

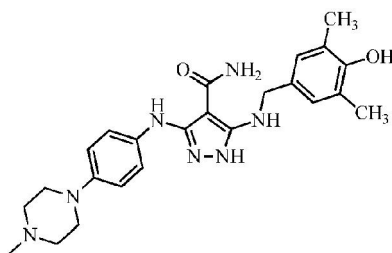
20 El intermediario 5-amino-3-((4-(piridín-2-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((4-(piridín-2-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0.200 g) en EtOH (4 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,143 g). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron
25 mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación.

A una suspensión de imina (350 mg) en DMF (3 ml) y MeOH (6 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (62 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH. Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 9 (110 mg, pureza de 97,7%) en
30 forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,58 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,79 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,21, (m, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,70 (s, 3H), 4,19 (m, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ejemplo 10

40 Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 10



10

45 El intermediario 5-amino-3-((4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

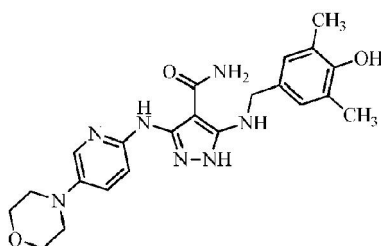
Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0.250 g) en EtOH (5 ml) y

piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,167 g). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación.

A una suspensión de imina (250 mg) en DMF (2 ml) y MeOH (4 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (42 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH. Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 10 (30 mg, pureza de 94%) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,63 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,23 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 11

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((5-morfolinopiridín-2-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 11



11

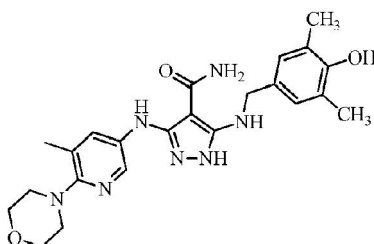
El intermediario 5-amino-3-((5-morfolinopiridín-2-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((5-morfolinopiridín-2-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (0,153 g) en EtOH (3 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,105 g). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación.

A una suspensión de imina (80 mg) en DMF (4 ml) y MeOH (2 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (140 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH. Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 11 (77 mg, pureza de 98,5%) en forma de unos polvos.

Ejemplo de referencia 12

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((5-metil-6-morfolinopiridín-3-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 12



12

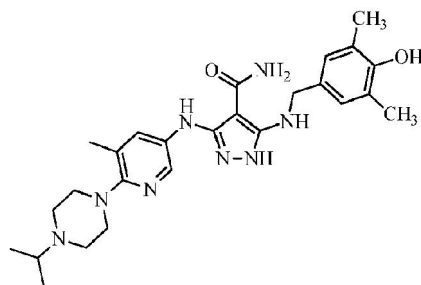
El intermediario 5-amino-3-((5-metil-6-morfolinopiridín-3-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((5-metil-6-morfolinopiridín-3-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,340 g) en EtOH (18 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,240 g). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación.

A una suspensión de imina (73 mg) en DMF (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (12 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH. Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 12 (60 mg, pureza de 97,6%) en forma de unos polvos.

Ejemplo de referencia 13

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((6-(4-isopropilpiperazín-1-il)-5-metilpiridín-3-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 13



13

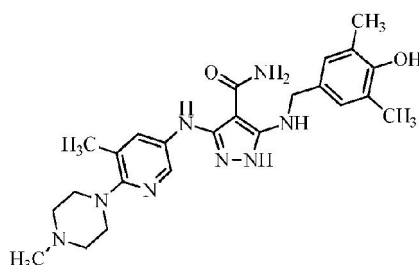
El intermediario 5-amino-3-((6-(4-isopropilpiperazín-1-il)-5-metilpiridín-3-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((6-(4-isopropilpiperazín-1-il)-5-metilpiridín-3-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,210 g) en EtOH (12 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,130 g). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación.

A una suspensión de imina (50 mg) en DMF (3 ml) y MeOH (1,5 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (10 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH. Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 13 (41 mg, pureza de 99,3%) en forma de unos polvos.

Ejemplo de referencia 14

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((5-metil-6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 14



14

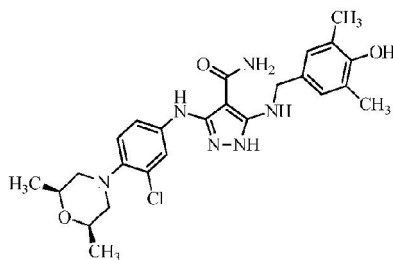
El intermediario 5-amino-3-((5-metil-6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

5 Se suspendió 5-amino-3-((5-metil-6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,21 g) en EtOH (8 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,136 g). Tras 16 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación.

10 A una suspensión de imina (153 mg) en DMF (3 ml) y MeOH (1 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (25 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y la suspensión resultante se agitó durante 30 min. Se recogió el sólido mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 14 (41 mg, pureza de 99,3%) en forma de unos polvos blancos.

15 Ejemplo de referencia 15

Síntesis de 3-((3-cloro-4-(2,6-dimetilmorfolino)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 15



20 **15**

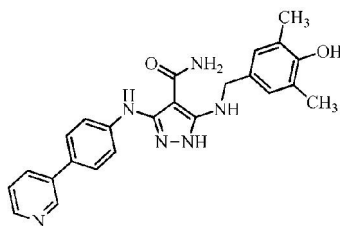
El intermediario 5-amino-3-((3-cloro-4-(2,6-dimetilmorfolino)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

25 Se suspendió 5-amino-3-((3-cloro-4-(2,6-dimetilmorfolino)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,235 g) en EtOH (4,7 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,145 g). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación.

30 A una suspensión de imina (55 mg) en DMF (1 ml) y MeOH (1 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (8 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH. Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 15 (55 mg, pureza de 97,5%) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,50 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,01 (d, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,10 (d, 6H).

40 Ejemplo 16

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(piridín-3-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 16



45 **16**

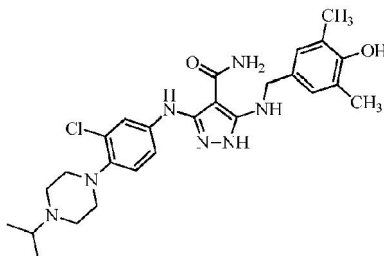
El intermediario 5-amino-3-((4-(piridín-3-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

5 Se suspendió 5-amino-3-((4-(piridín-3-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,330 g) en EtOH (20 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,250 g). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación.

10 A una suspensión de imina (64 mg) en DMF (6 ml) y MeOH (3 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (10 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH. Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 16 (57 mg, pureza de 98,4%) en forma de unos polvos.

Ejemplo de referencia 17

20 Síntesis de 3-((3-cloro-4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 17



17

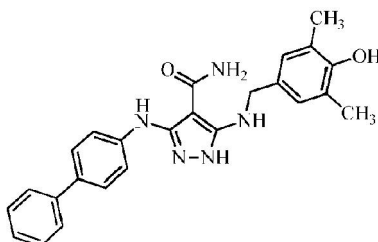
25 El intermediario 5-amino-3-((3-cloro-4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

30 Se suspendió 5-amino-3-((3-cloro-4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,460 g) en EtOH (8 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,270 g). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación.

35 A una suspensión de imina (80 mg) en DMF (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (12 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado recuperado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tapón de algodón, que se enjuagó adicionalmente con EtOH. Se agruparon los filtrados de DMSO y EtOH, y se añadió agua hasta formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió en una nevera durante 3 horas. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 17 (60 mg, pureza de 96,1%) en forma de unos polvos.

Ejemplo de referencia 18

45 Síntesis de 3-([1,1'-bifenilo]-4-ilamino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 18



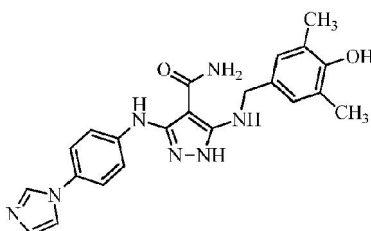
18

El intermediario 5-amino-3-((3-cloro-4-(4-isopropilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

5 Se suspendió 3-([1,1'-bifenilo]-4-ilamino)-5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,086 g) en EtOH (10 ml) y ácido acético (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,270 g). Tras 20 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación. La imina en bruto se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 5 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 18 (60 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,54 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,69 (s, 3H), 4,19 (d, 2H), 2,15 (s, 6H).

15 Ejemplo 19

3-((4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 19



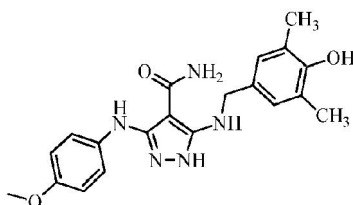
19

20 El intermediario 3-((4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)amino)-5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

25 Se suspendió 3-((4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)amino)-5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida (0,246 g) en EtOH (10 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,4 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 20 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación. La imina en bruto se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 5 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 19 (25 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 2,15 (s, 6H), 4,19 (d, 2H), 6,70 (s, 3H), 6,93 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 11,54 (s, 1H)

35 Ejemplo de referencia 20

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-metoxifenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 20



20

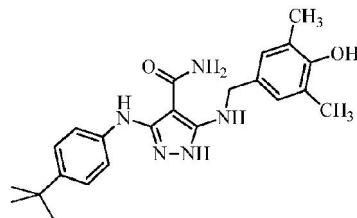
40 El intermediario 5-amino-3-((4-metoxifenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

45 Se suspendió 5-amino-3-((4-metoxifenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (160 mg) en EtOH (10 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,4 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 24 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación. La imina en bruto se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 5 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió

mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 20 (20 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 2,17 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,64 (m, 3H), 6,77 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 11,38 (s, 1H).

5 Ejemplo de referencia 21

Síntesis de 3-((4-(*tert*-butil)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 21



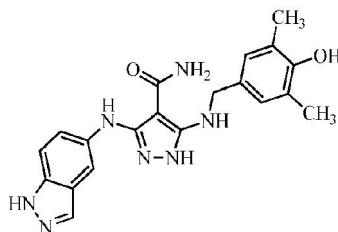
21

10 El intermediario 5-amino-3-((4-(*tert*-butil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

15 Se suspendió 5-amino-3-((4-(*tert*-butil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (98 mg) en EtOH (10 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 20 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación. La imina en bruto se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 5 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió
20 mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 21 (90 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 1,23 (s, 9H), 2,14 (s, 6H), 4,17 (d, 2H), 6,64 (m, 3H), 6,92 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 11,53 (s, 1H).

25 Ejemplo de referencia 22

Síntesis de 3-((1*H*-indazol-5-il)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 22



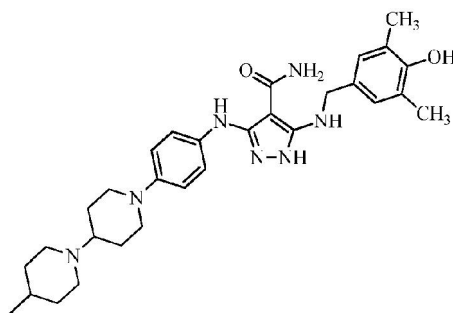
22

30 El intermediario 3-((1*H*-indazol-5-il)amino)-5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

35 Se suspendió 3-((1*H*-indazol-5-il)amino)-5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida (99 mg) en EtOH (10 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 20 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación. La imina en bruto se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 5 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió
40 mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 22 (112 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 2,15 (s, 6H), 4,18 (d, 2H), 6,66 (m, 3H), 6,93 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 12,75 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 23

45 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(4-metil-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 23



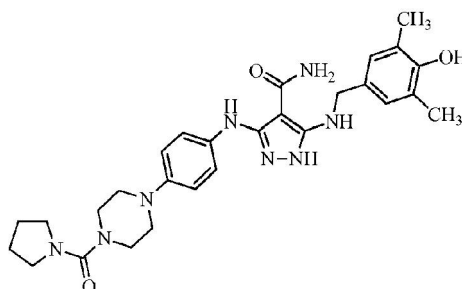
23

El intermediario 5-amino-3-((4-(4-metil-[1,4'-bipiperidín]-1'-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

5 Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-metil-[1,4'-bipiperidín]-1'-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (99 mg) en EtOH (10 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 20 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación. La imina en bruto se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 5 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 23 (112 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 2,15 (s, 6H), 4,18 (d, 2H), 6,66 (m, 3H), 6,93 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 12,75 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 24

20 Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(4-(pirrolidín-1-carbonil)piperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 24



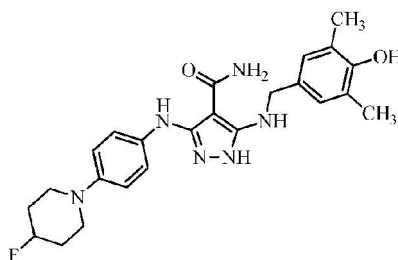
24

25 El intermediario 5-amino-3-((4-(4-(pirrolidín-1-carbonil)piperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

30 Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-(pirrolidín-1-carbonil)piperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (60 mg) en EtOH (10 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 2 días, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación. La imina en bruto se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (2 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 6 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 24 (40 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,64 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 3,28 (m, 8H), 2,97 (m, 4H), 2,14 (s, 6H), 1,75 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 25

40 3-((4-(4-fluoropiperidín-1-il)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 25



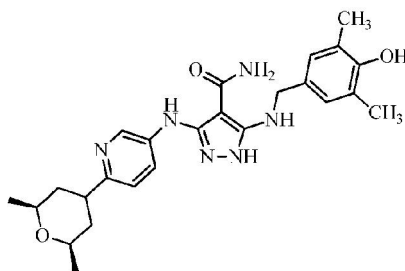
25

El intermediario 5-amino-3-((4-(4-fluoropiperidín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

5 Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-fluoropiperidín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (320 mg) en EtOH (15 ml) y ácido acético (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos separados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación. La imina en bruto se agrupó con DMF (2 ml) y MeOH (0,5 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 1 hora, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 25 (92 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,63 (m, 3H), 4,793 (m, 1H), 4,16 (d, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 7,80 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 26

3-((6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetiltetrahidro-2*H*-pirán-4-il)piridín-3-il)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 26



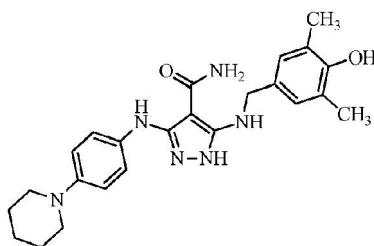
26

El intermediario 5-amino-3-((6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetiltetrahidro-2*H*-pirán-4-il)piridín-3-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

30 Se suspendió 5-amino-3-((6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetiltetrahidro-2*H*-pirán-4-il)piridín-3-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (1,020 g) en EtOH (3 ml) y ácido acético (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 12 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación (0,955 g). La imina en bruto (0,056 g) se agrupó con DMF (2 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 26 (36 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,68 (m, 3H), 4,16 (d, 2H), 3,92 (d, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,25 (t, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,14 (d, 6H).

Ejemplo 27

40 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(piperidín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 27



27

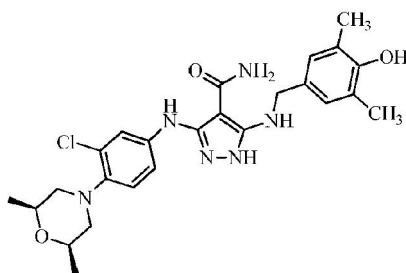
El intermediario 5-amino-3-((4-(piperidín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

5 Se suspendió 5-amino-3-((4-(piperidín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (89 mg) en EtOH (10 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto que se utilizó sin purificación. La imina en bruto se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2
10 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 5 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 27 (36 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,63 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 2,95 (s, 5H), 2,14 (s, 6H), 1,60 (m, 4H), 1,48 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 28

Síntesis de 3-((3-cloro-4-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 28

20



28

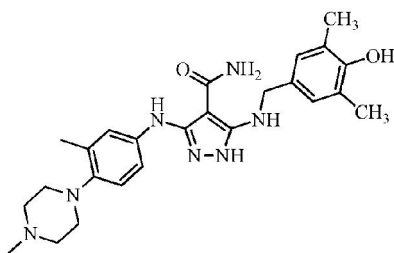
El intermediario 5-amino-3-((3-cloro-4-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

25 Se suspendió 5-amino-3-((3-cloro-4-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (235 mg) en EtOH (3 ml) y ácido acético (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (55 mg) se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 1 hora, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 28 (55 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,50 (s, 1H), 8,62 (s, 1H),
30 8,15 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,01 (d, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,10 (d, 6H).

Ejemplo de referencia 29

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((3-metil-4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 29

40



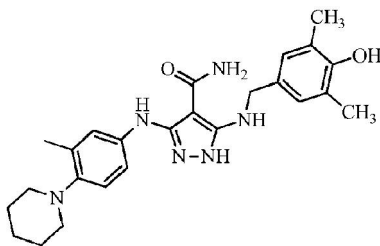
29

El intermediario 5-amino-3-((3-metil-4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

5 Se suspendió 5-amino-3-((3-metil-4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (420 mg) en EtOH (10 ml) y ácido acético (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (0,650 g), que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (87 mg) se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 1 hora, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 29 (87 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,42 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,88(d, 1H), 6,64 (s, 3H), 4,16 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,74 (m, 4H), 2,44 (m, 3H), 2,19 (3H), 2,15 (m, 9H).

Ejemplo de referencia 30

20 Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((3-metil-4-(piperidín-1-il)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 30



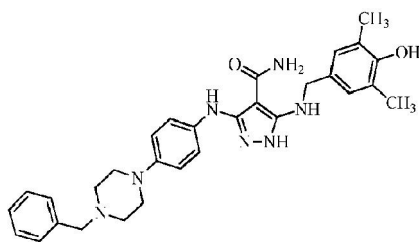
30

25 El intermediario 5-amino-3-((3-metil-4-(piperidín-1-il)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

30 Se suspendió 5-amino-3-((3-metil-4-(piperidín-1-il)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (240 mg) en EtOH (10 ml) y ácido acético (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (0,240 g), que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (51 mg) se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 1 hora, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 30 (51 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,41 (s, 1H), 8,302 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,64 (s, 3H), 4,16 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 2,15 (m, 9H), 1,61 (m, 4H), 1,49 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 31

40 Síntesis de 3-((4-(4-bencilpiperazín-1-il)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 31



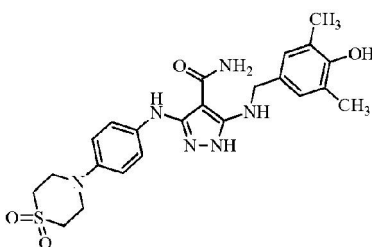
31

El intermediario 5-amino-3-((4-(4-bencilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-bencilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (240 mg) en EtOH (5 ml) y ácido acético (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,4 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (0,489 g), que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (116 mg) se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 31 (92 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.63 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.14 (s, 6H).

Ejemplo 32

Síntesis de 3-((4-(1,1-dioxidotiomorfolino)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 32



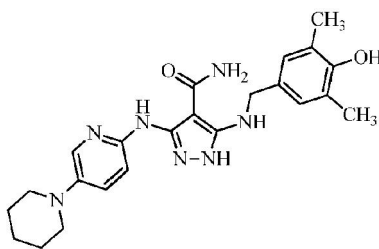
32

El intermediario 5-amino-3-((4-(1,1-dioxidotiomorfolino)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((4-(1,1-dioxidotiomorfolino)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (108 mg) en EtOH (5 ml) y ácido acético (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,4 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (0,240 g), que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (51 mg) se agrupó con DMF (6 ml) y MeOH (3 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 32 (73 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (m, 4H), 6,65 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 33

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((5-(piperidín-1-il)piridín-2-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 33



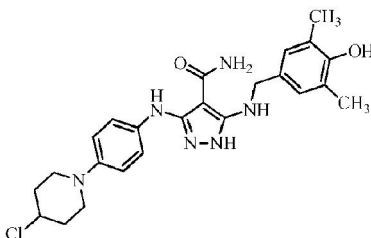
33

El intermediario 5-amino-3-((5-(piperidín-1-il)piridín-2-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

5 Se suspendió 5-amino-3-((5-(piperidín-1-il)piridín-2-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (167 mg) en EtOH (10 ml) y ácido acético (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación. La imina en bruto se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 1 hora, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 33 (150 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,66 (m, 1H), 9,35(m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,68 (s, 2H), 6,41 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,13 (s, 6H), 1,61 (m, 4H), 1,48 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 34

Síntesis de 3-((4-(4-cloropiperidín-1-il)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 34



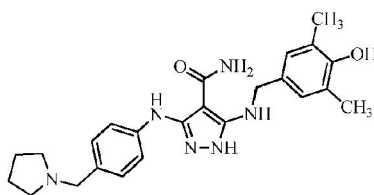
34

El intermediario 5-amino-3-((4-(4-cloropiperidín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

25 Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-cloropiperidín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (167 mg) en EtOH (10 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (0,320 g), que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (52 mg) se agrupó con DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 1 hora, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 34 (52 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,64 (m, 3H), 4,33 (m, 1H), 4,16 (d, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,13 (m, 10H), 1,86 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 35

40 Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 35



35

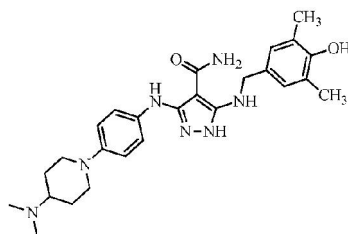
El intermediario 5-amino-3-((4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

5 Se suspendió 5-amino-3-((4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (400 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (0,420 g), que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (0,182 g) se agrupó con DMF (6 ml) y MeOH (3 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto **35** (123 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,48 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,10 (m, 4H), 6,92 (s, 2H), 6,65 (s, 2H), 4,17 (d, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,38 (m, 4H), 2,15 (s, 6H), 1,66 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 36

Síntesis de 3-((4-(4-(dimetilamino)piperidín-1-il)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 36

20



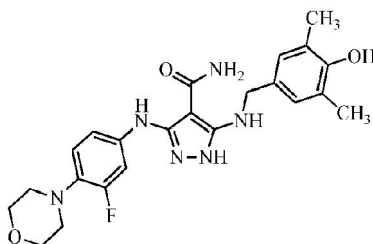
36

El intermediario 5-amino-3-((4-(4-(dimetilamino)piperidín-1-il)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

25 Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-(dimetilamino)piperidín-1-il)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (300 mg) en EtOH (8 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (0,470 g), que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (50 mg) se agrupó con DMF (2 ml) y MeOH (2 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 2 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto **36** (150 mg) en forma de unos polvos.

35 Ejemplo de referencia 37

Síntesis de 3-((3-fluoro-4-morfolinofenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 37



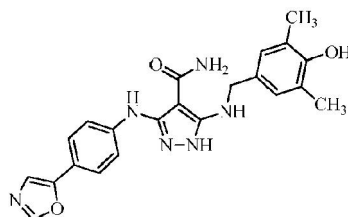
37

El intermediario 3-((3-fluoro-4-morfolinofenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

5 Se suspendió 3-((3-fluoro-4-morfolinofenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (400 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,4 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación. Una parte de la imina en bruto (97 mg) se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (4 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 15 minutos, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 37 (75 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 2,14 (s, 6H), 2,88 (t, 4H), 3,70 (t, 4H), 4,17 (d, 2H), 6,68 (m, 3H), 6,90 (m, 4H), 7,28 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 11,47 (s, 1H).

15 Ejemplo 38

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(oxazol-5-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 38



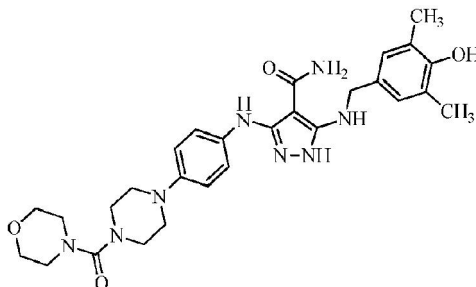
20 **38**

El intermediario 5-amino-3-((4-(oxazol-5-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

25 Se suspendió 5-amino-3-((4-(oxazol-5-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (176 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,4 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina, que se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 1 hora, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 38 (33 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 2,15 (s, 6H), 4,18 (d, 2H), 6,70 (m, 3H), 6,93 (s, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,57 (s, 1H).

35 Ejemplo de referencia 39

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(4-(morfolín-4-carbonil)piperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 39



40 **39**

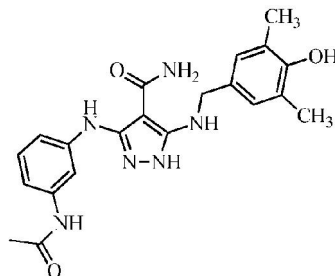
El intermediario 5-amino-3-((4-(4-(morfolín-4-carbonil)piperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

45 Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-(morfolín-4-carbonil)piperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (210 mg) en EtOH (15 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,4 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura

ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación. La imina en bruto se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (2 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 39 (41 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,63 (m, 3H), 4,16 (d, 2H), 3,57 (t, 4H), 3,28 (t, 4H), 3,16 (t, 4H), 2,89 (t, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 40

Síntesis de 3-((3-acetamidofenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 40



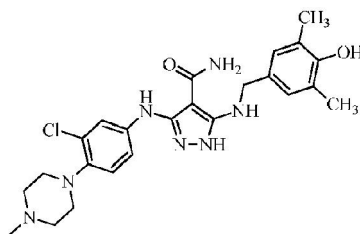
40

El intermediario 3-((3-acetamidofenil)amino)-5-amino-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 3-((3-acetamidofenil)amino)-5-amino-1H-pirazol-4-carboxamida (100 mg) en EtOH (8 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se utilizó sin purificación. La imina en bruto se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (2 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 1 hora, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó, proporcionando un sólido en bruto. El sólido en bruto se recrystalizó a partir de acetona y agua, rindiendo el compuesto 40 (68 mg). RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,53 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,06 (t, 2H), 6,92 (m, 3H), 6,65 (m, 3H), 4,18 (d, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 41

Síntesis de 3-((3-cloro-4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 41



41

El intermediario 5-amino-3-((3-chloro-4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

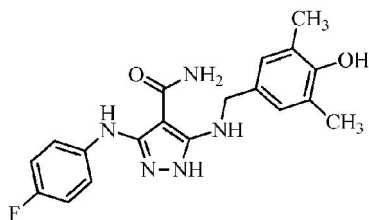
Se suspendió 5-amino-3-((3-cloro-4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (370 mg) en EtOH (10 ml) y piperidina (3 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,4 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 17 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (487 mg), que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (82 mg) se agrupó con DMF (2 ml) y MeOH (2 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 41 (65 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,50 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (s, 1H),

7,55 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,69 (m, 3H), 4,16 (d, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 42

5

Síntesis de 3-((4-fluorofenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 42



42

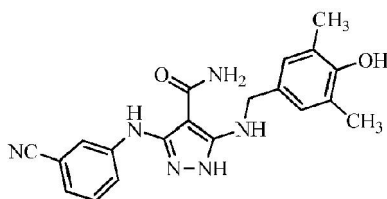
10 El intermediario 5-amino-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

15 Se suspendió 5-amino-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (225 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,4 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 22 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (342 mg), que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (70 mg) se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 3 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 42 (63 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,46 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,00 (t, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,67 (m, 3H), 4,17 (d, 2H), 2,15 (s, 6H).

20

Ejemplo de referencia 43

25 Síntesis de 3-((3-cianofenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 43



43

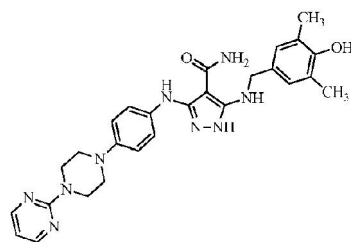
30 El intermediario 5-amino-3-((3-cianofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

35 Se suspendió 5-amino-3-((3-cianofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (250 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,4 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 22 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (342 mg), que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (64 mg) se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 3 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 43 (47mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 9,01 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,74 (m, 3H), 4,18 (d, 2H), 2,15 (s, 6H).

40

Ejemplo de referencia 44

45 Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(4-(pirimidín-2-il)piperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 44



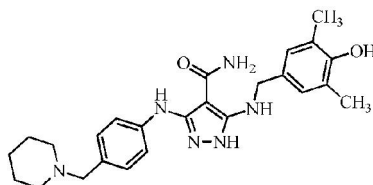
44

El intermediario 5-amino-3-((4-(4-(pirimidín-2-il)piperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-(pirimidín-2-il)piperazín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (104.4 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (141 mg), que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (109 mg) se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (3 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 18 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 44 (109 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,38 (s, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,64 (m, 4H), 4,16 (d, 2H), 3,86 (t, 4H), 3,05 (t, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 45

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(piperidín-1-ilmetil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 45



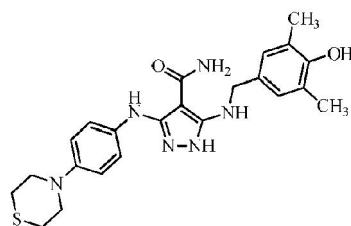
45

El intermediario 5-amino-3-((4-(piperidín-1-ilmetil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((4-(piperidín-1-ilmetil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (150 mg) en EtOH (3 ml) y piperidina (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,4 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (145 mg), que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (100 mg) se agrupó con DMF (2 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 45 (100 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,48 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,65 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,28 (s, 4H), 2,27 (s, 4H), 2,14 (s, 6H), 1,46 (m, 4H), 1,36 (m, 2H).

Ejemplo 46

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-tiomorfolinofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 46



46

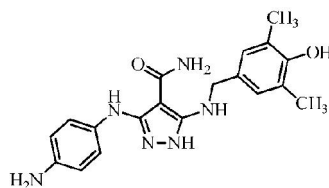
El intermediario 5-amino-3-((4-tiomorfolinofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

5 Se suspendió 5-amino-3-((4-tiomorfolinofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (389 mg) en EtOH (10 ml) y ácido acético (0.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (497 mg), que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (135 mg) se agrupó con DMF (6 ml) y MeOH (2 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, se añadió agua y el producto en bruto se trituró con EtOH a 80°C durante 1 hora. El precipitado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con EtOH, y se secó, rindiendo el compuesto 46 (105 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,63 (m, 3H), 4,16 (d, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,14 (s, 6H).

15

Ejemplo de referencia 47

Síntesis de 3-((4-aminofenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 47



20

47

El intermediario 5-amino-3-((4-nitrofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

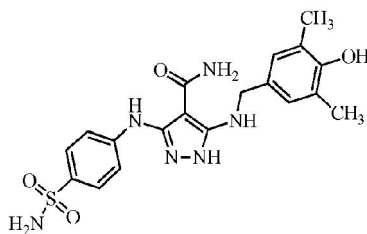
25 Se suspendió 5-amino-3-((4-nitrofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (1.006 g) en EtOH (3 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto (1,308 g), que se utilizó sin purificación. La imina en bruto (100 mg) se agrupó con DMF (0,5 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 2 horas, se añadió agua, y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua. Dicho precipitado se disolvió en MeOH (1 ml) y THF (2 ml), se trató con paladio al 10% sobre carbono (20 mg) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (30 psi). La suspensión se recogió mediante succión y después se recrystalizó a partir de DMSO y agua, rindiendo el compuesto 47 (18 mg). RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,91 (s, 4H), 6,60 (s, 3H), 6,46 (d, J=9, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,15 (d, J=6, 2H), 2,14 (s, 6H).

35

Ejemplo de referencia 48

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-sulfamoilfenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 48

40



48

El intermediario 5-amino-3-((4-sulfamoilfenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

45

Se suspendió 5-amino-3-((4-sulfamoilfenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (230 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 60 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando la imina en bruto, que se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (3 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente.

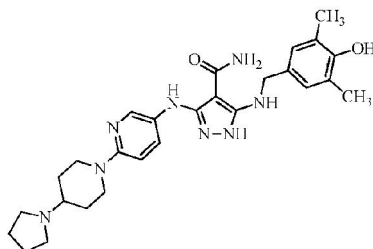
50

56

Tras 30 minutos, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 48 (244 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,65 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,62 (d, J=9, 2H), 7,31 (d, J=9, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,73 (m, 3H), 4,18 (d, J=6, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 49

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidín-1-il)piridín-3-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 49



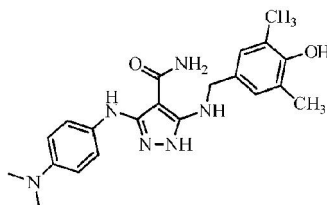
49

El intermediario 5-amino-3-((6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidín-1-il)piridín-3-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidín-1-il)piridín-3-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (46 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 36 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se agrupó con DMF (1,5 ml) y MeOH (2,5 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 48 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 49 (29 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 8,21 y 8,15 (s, s, 3H), 7,60 and 7,54 (d, s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,81 and 6,73 (d, J=9 Hz, d, J=9 Hz, 1H), 6,69 and 6,66 (s, s, 3H), 4,16, 4,05 y 3,99 (m, m, m, 4H), 2,74 (m, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,87 (d, J=10 Hz, 2H), 1,67 (s, 4H), 1,38 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 50

Síntesis de 3-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 50



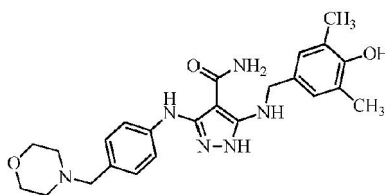
50

El intermediario 5-amino-3-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (95 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 22 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se agrupó con DMF (0,5 ml) y MeOH (2,5 ml) y se trataron con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 3 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 50 (93 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,33 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,13 (d, J=7,2H), 6,92 (s, 2H), 6,65 (m, 5H), 4,16 (d, J=6, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,14 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 51

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(morfolinometil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 51



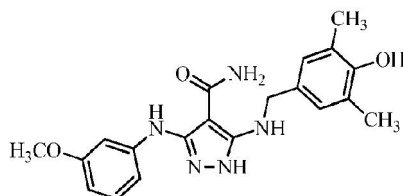
51

El intermediario 5-amino-3-((4-(morfolinometil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((4-(morfolinometil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (122 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (3 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 24 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 51 (110 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,48 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,16 (d, J=8, 2H), 7,08 (d, J=8, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,66 (s, 3H), 4,17 (d, J=6, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,31 (s, 4H), 2,14 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 52

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((3-metoxifenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 52



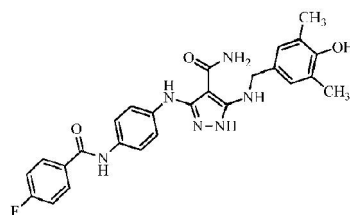
52

El intermediario 5-amino-3-((3-metoxifenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((3-metoxifenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (122 mg) en EtOH (3 ml) y ácido acético (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que seguidamente se agrupó con DMF (0,5 ml) y MeOH (2,5 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 4 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 52 (35 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,52 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,05 (t, J=9 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,69 (m, 4H), 6,33 (d, J=8 Hz, 1H), 4,17 (d, J=6 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,14 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 53

Síntesis de 3-((4-(4-fluorobenzamido)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 53



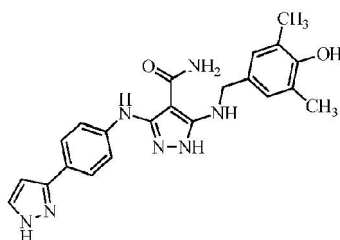
53

El intermediario 5-amino-3-((4-(4-fluorobenzamido)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

5 Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-fluorobenzamido)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (84 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que seguidamente se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (2 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 15 minutos, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 53 (97 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,47 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,54 (d, J=9, 2H), 7,34 (t, J=18 Hz, 2H), 7,23 (d, J=9 Hz, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,68 (s, 3H), 8,18 (d, J=6 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H).

15 Ejemplo 54

Síntesis de 3-((4-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 54



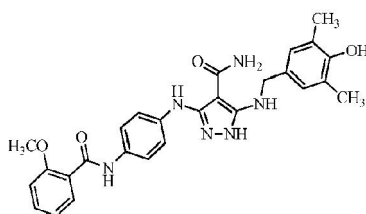
54

20 El intermediario 3-((4-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)amino)-5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

25 Se suspendió 3-((4-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)amino)-5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida (515 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que seguidamente se agrupó con DMF (0,5 ml) y MeOH (1,5 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 24 hora, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 54 (19 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 13,02 (s ancho, 4H), 12,65 (s ancho, 6H), 11,52 (s, 1H), 8,90-8,60 (2 s ancho, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80-7,18 (m, 5H), 6,93 (s, 2H), 6,69 (s, 3H), 6,53 (m, 1H), 4,18 (d, 2H), 2,15 (s, 6H).

35 Ejemplo de referencia 55

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(2-metoxibenzamido)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 55



55

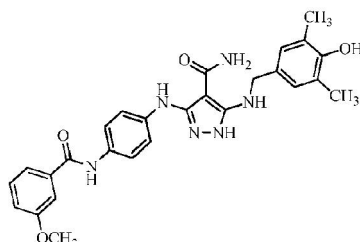
40 Se preparó 5-amino-3-((4-(2-metoxibenzamido)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

45 Se suspendió 5-amino-3-((4-(2-metoxibenzamido)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (49 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 22 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que seguidamente se agrupó con DMF (0,5 ml) y MeOH (2,5 ml) y se trató con 2 equivalentes

de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 3 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 54 (34 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,46 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,65 (d, J=7 Hz, 1H), 7,54 (d, J=9 Hz, 2H), 7,48 (t, J=8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=9 Hz, 2H), 7,16 (d, J=8 Hz, 1H), 7,05 (t, J=8 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,68 (s, 3H), 4,18 (d, J=6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,15 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 56

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(3-metoxibenzamido)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 56



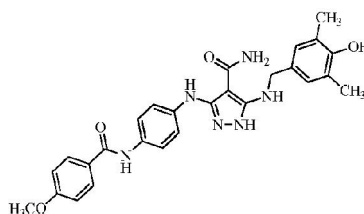
56

El intermediario 5-amino-3-((4-(3-metoxibenzamido)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((4-(3-metoxibenzamido)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (85 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 22 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que seguidamente se agrupó con DMF (0.5 ml) y MeOH (2.5 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 6 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 56 (75 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,82 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,42 (t, J=8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8 Hz, 2H), 7,13 (dd, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,68 (s, 3H), 4,18 (d, J=6 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,15 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 57

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(4-metoxibenzamido)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 57



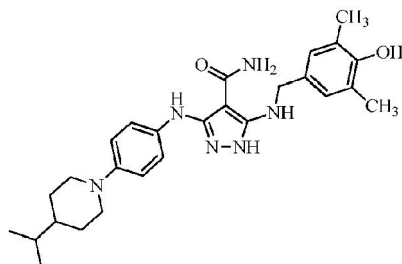
57

El intermediario 5-amino-3-((4-(4-metoxibenzamido)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-metoxibenzamido)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (73 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 22 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que seguidamente se agrupó con DMF (0.5 ml) y MeOH (2.5 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 1 hora, se añadió agua, y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 57 (69 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,80 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,54 (d, J=9 Hz, 2H), 7,22 (d, J=8 Hz, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,68 (s, 3H), 4,18 (d, J=6 Hz, 2H), 3,84 (m, 3H), 2,15 (s, 1H).

Ejemplo 58

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(4-isopropilpiperidín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 58



5

58

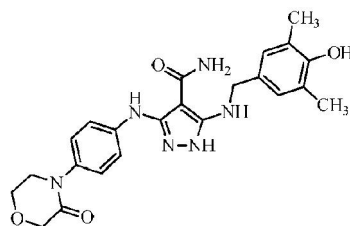
El intermediario 5-amino-3-((4-(4-isopropilpiperidín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

10 Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-isopropilpiperidín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (151 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 22 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que seguidamente se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (3 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 24 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 58 (142 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,12 (d, J=9 Hz, 2H), 6,92 (s, 2H), 8,79 (d, J=9 Hz, 2H), 6,63 (m, 3H), 4,16 (d, J=6 Hz, 2H), 5,50 (d, J=12 Hz, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,71 (d, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,28 (m, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,88 (d, J=7 Hz, 6H).

20

Ejemplo 59

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(3-oxomorfolino)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 59



25

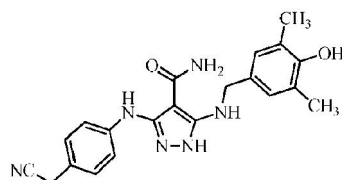
59

El intermediario 5-amino-3-((4-(3-oxomorfolino)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

30 Se suspendió 5-amino-3-((4-(3-oxomorfolino)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (400 mg) en EtOH (8 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,4 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto. Parte de la imina en bruto (50 mg) se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 18 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 59 (36 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 2,15 (s, 6H), 3,64 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,18 (d, 2H), 6,68 (m, 3H), 6,93 (s, 2H), 7,15 (t, 2H), 7,22 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 11,53 (s, 1H).

40 Ejemplo de referencia 61

Síntesis de 3-((4-(cianometil)fenil)amino)-5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 61



61

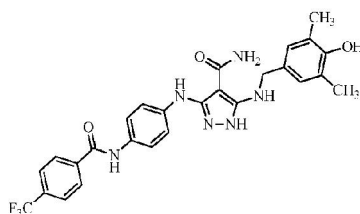
El intermediario 5-amino-3-((4-(cianometil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

5 Se suspendió 5-amino-3-((4-(cianometil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (86 mg) en EtOH (5 ml) y ácido acético (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto. Una parte del producto imina en bruto seguidamente se agrupó con DMF (0,5 ml) y MeOH (1,5 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 2 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 61 (62 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,51 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,24 (d, J=9 Hz, 2H), 7,14 (d, J=9 Hz, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,67 (m, 3H), 4,18 (d, J=6 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 62

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(4-(trifluorometil)benzamido)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 62

20



62

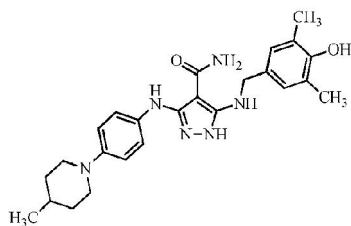
El intermediario 5-amino-3-((4-(4-(trifluorometil)benzamido)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

25 Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-(trifluorometil)benzamido)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (101 mg) en EtOH (5 ml) y ácido acético (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que seguidamente se agrupó con DMF (1 ml) y MeOH (3 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 2 horas, se añadió agua y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua y se secó, rindiendo el compuesto 62 (15 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,48 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (d, J=8 Hz, 2H), 7,90 (d, J=9 Hz, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,25 (d, J=7 Hz, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,69 (s, 3H), 4,18 (d, J=7 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H).

35

Ejemplo 63

Síntesis de 5-((4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)amino)-3-((4-(4-metilpiperidín-1-il)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida 63



63

40

El intermediario 5-amino-3-((4-(4-metilpiperidín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se preparó de una manera sustancialmente similar a la indicada para A2 del Ejemplo 1.

5 Se suspendió 5-amino-3-((4-(4-metilpiperidín-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (114 mg) en EtOH (5 ml) y piperidina (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo agitación y se añadieron 1,5 equivalentes de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. Tras 21 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos separados mediante filtración por succión y se enjuagaron con etanol, proporcionando el producto imina en bruto, que seguidamente se agrupó con DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) y se trató con 2 equivalentes de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, se añadió agua, y el precipitado separado se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó, rindiendo el compuesto 63 (30 mg) en forma de unos polvos. RMN-¹H (500 MHz, DMSO): 11,36 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,12 (s, 2H), 7,10 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,62 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 3,43 (d, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,14 (s, 6H), 1,67 (d, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,26(m, 2H), 0,93 (d, 3H).

15 Ejemplo I

Datos de espectrometría de masas para inhibidores de quinasa

Los datos de espectrometría de masas para los inhibidores de quinasa se resumen en la Tabla 1, a continuación.

20

TABLA 1

Compuesto	EM en modo de iones positivos (m/z)
1	478
2	471
3	437
4	465
5	472
6	417
7	438
8	451
9	429
10	450
11	439
12	452
13	493
14	465
15	499
16	429
17	512
18	428
19	418
20	382
21	408
22	392
23	532
24	533
25	453
26	466
27	435
28	499
29	464
30	449
31	526
32	485
33	436
34	469
35	364
36	478
37	427
38	391
39	521
40	381
41	456

Compuesto	EM en modo de iones positivos (m/z)
42	341
43	349
44	514
45	449
46	453
47	367
48	461
49	505
50	395
51	450
52	382
53	489
54	418
55	501
56	499
57	499
58	477
59	451
60	418
61	391
62	539
63	449

Ejemplo II

Ensayos enzimáticos de actividad de inhibición de quinasa

5 Para la mayoría de ensayos, se prepararon cepas de fago T7 etiquetado con quinasa en un huésped *E. coli* derivado de la cepa BL21. Se cultivaron las *E. coli* hasta la fase logarítmica y se infectaron con fago T7 se incubaron y agitaron a 32°C hasta la lisis. Los lisados se centrifugaron y se filtraron para eliminar los residuos celulares. Las quinazas remanentes se produjeron en células HEK-293 y después se etiquetaron con ADN para la detección mediante PCR cuantitativa (qPCR).

10 Se trataron perlas magnéticas recubiertas de estreptavidina con ligandos de molécula pequeña biotinilados, durante 30 minutos a temperatura ambiente a fin de generar resinas de afinidad para los ensayos de quinasa. Las perlas con ligando se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), BSA al 1%, Tween-20 al 0,05%, DTT 1 mM) a fin de eliminar el ligando no unido y para reducir la unión no específica. Las reacciones de unión se ensamblaron mediante combinación de quinazas, perlas de afinidad con ligando y compuestos de ensayo en tampón de unión 1x (20% SeaBlock, 0,17x PBS, Tween-20 al 0,05%, DTT 6 mM). Todas las reacciones se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos de poliestireno en un volumen final de 0,135 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente bajo agitación durante 1 hora y las perlas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (1x PBS, Tween-20 al 0,05%). A continuación, las perlas se resuspendieron en tampón de elución (1x PBS, Tween-20 al 0,05%, ligando de afinidad no biotinilado 0,5 µM) y se incubaron a temperatura ambiente bajo agitación durante 30 minutos. La concentración de quinasa en los eluidos se midió mediante qPCR.

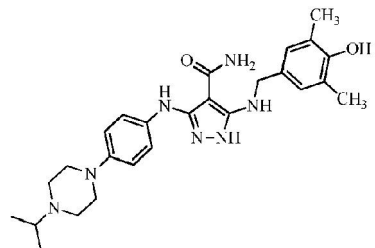
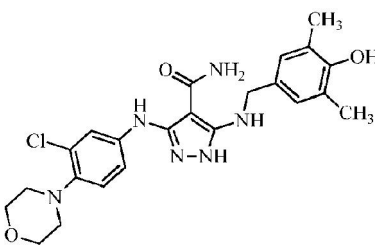
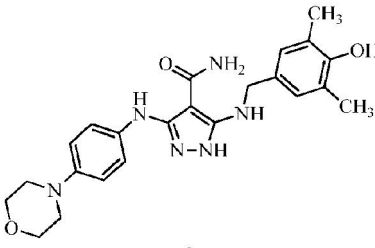
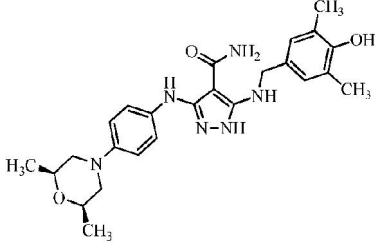
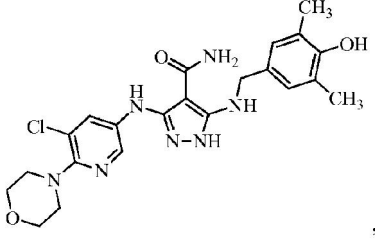
25 Se preparó una dilución en serie de 3 veces de 11 puntos de cada compuesto de ensayo en DMSO al 100% a una concentración de ensayo final de 100x y después se diluyó a 1x en el ensayo (concentración final de DMSO=1%). Se determinó la mayoría de los valores de K_d mediante la utilización de una concentración máxima de compuesto=30.000 nM. En el caso de que se determinase una K_d inicial < 0,5 nM (la concentración más baja sometida a ensayo), se repetía la medición con una dilución en serie partiendo de una concentración máxima más baja. Puede encontrarse una descripción más detallada del presente ensayo en Fabian, M.A. et al. Nat. Biotechnol. 23:329-336, 2005.

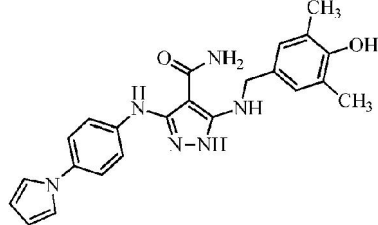
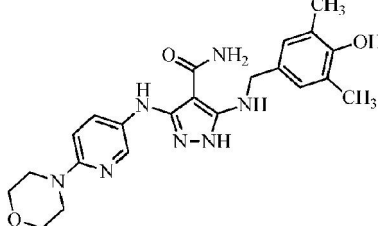
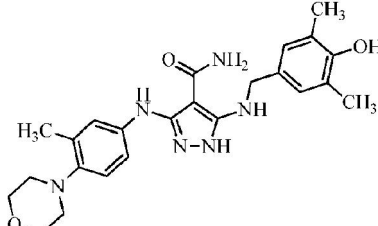
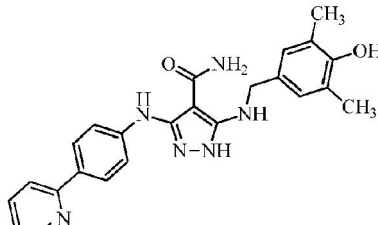
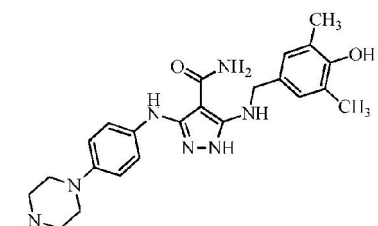
30 Los resultados biológicos de inhibición de la proteína de dominio quinasa de la quinasa RC (RCK) y JAK2 y JAK3 se resumen en las Tablas 2 y 3, en las que A representa una $K_d < 50$ nM; B representa 50 nM < $K_d < 100$ nM; C representa 100 nM < $K_d < 1000$ nM, y D representa $K_d > 1000$ nM.

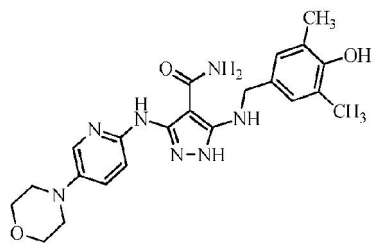
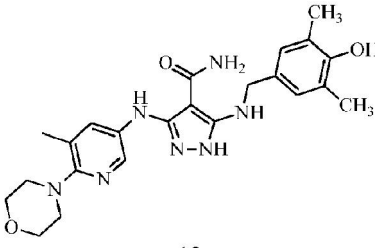
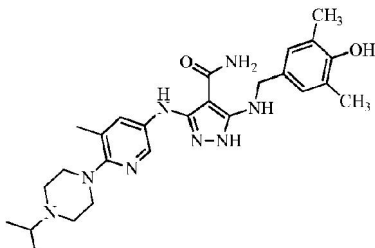
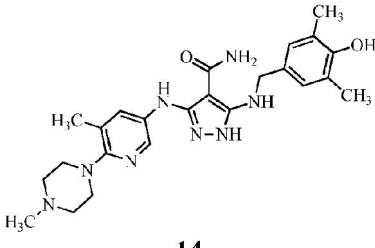
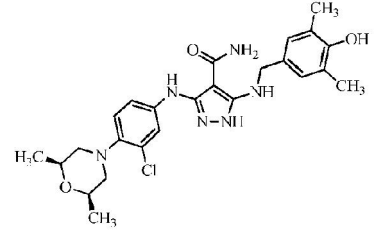
35 Además, la selectividad RCK:JAK2, medida como la proporción K_d (JAK2): K_d (RCK), se representa de la manera siguiente: A representa K_d (JAK2): K_d (RCK) >100; B representa $10 < K_d$ (JAK2): K_d (RCK) < 100; C representa $1 < K_d$ (JAK2): K_d (RCK) < 10, y D representa K_d (JAK2): K_d (RCK) < 1.

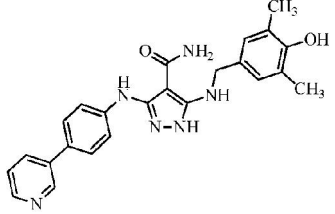
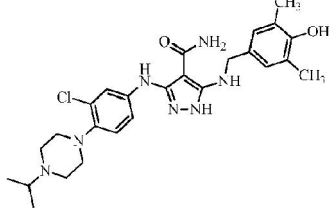
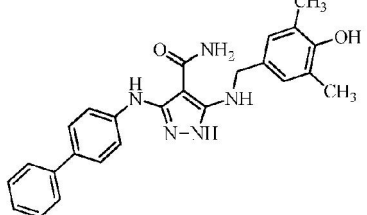
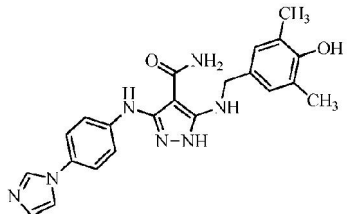
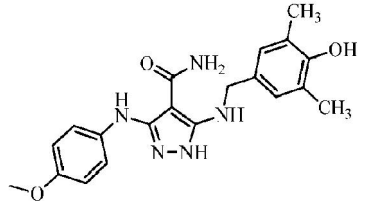
40 De manera similar, la selectividad RCK:JAK3, medida como la proporción K_d (JAK3): K_d (RCK), se representa de la manera siguiente: A representa K_d (JAK3): K_d (RCK) >100; B representa $10 < K_d$ (JAK3): K_d (RCK) < 100; C representa $1 < K_d$ (JAK3): K_d (RCK) < 10, y D representa K_d (JAK3): K_d (RCK) < 1.

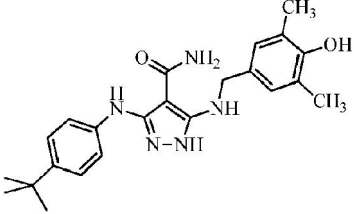
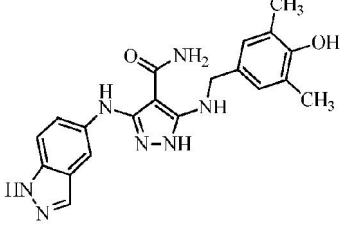
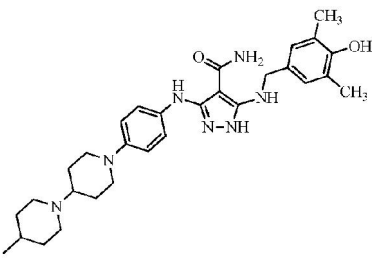
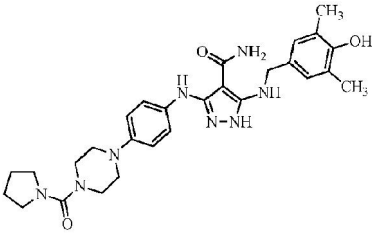
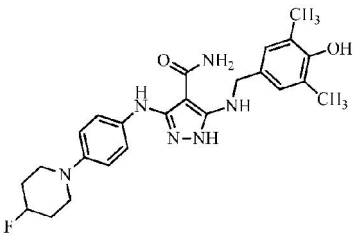
TABLA 2

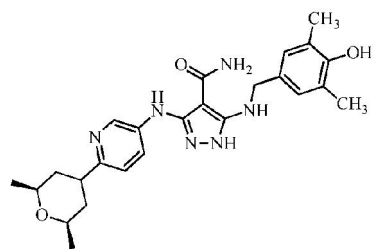
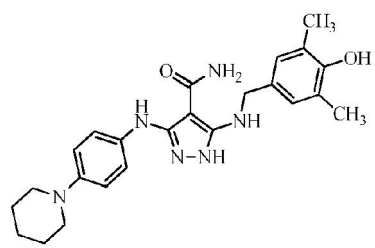
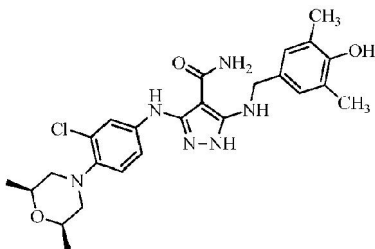
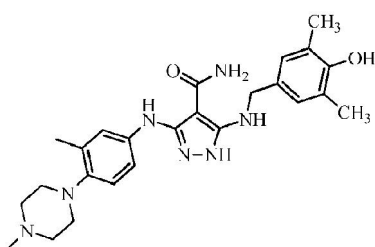
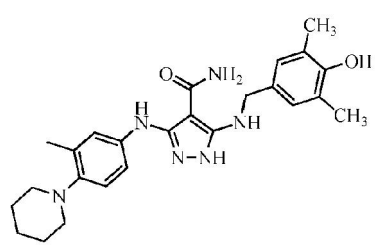
Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
 <p>1</p>	A	C	C	A	A
 <p>2</p>	A	C	D	B	A
 <p>3</p>	A	C	D	B	A
 <p>4</p>	C	D	D	B	B
 <p>5</p>	C	D	D	B	B

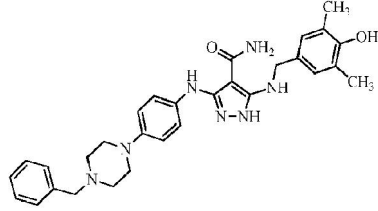
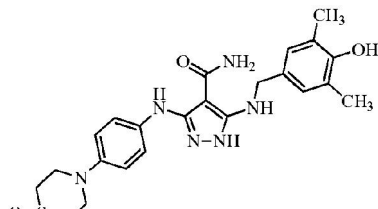
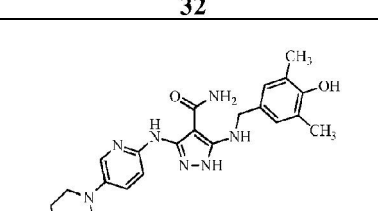
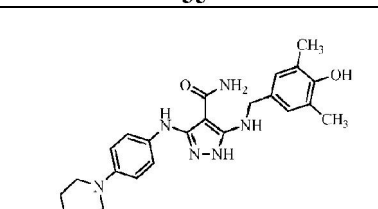
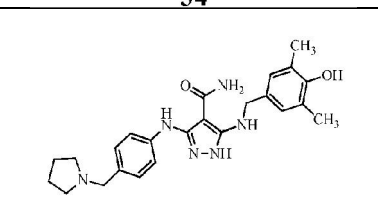
Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
 <p>6</p>	A	D	D	A	A
 <p>7</p>	B	C	D	C	B
 <p>8</p>	B	D	D	B	B
 <p>9</p>	B	D	D	B	A
 <p>10</p>	B	D	D	B	A

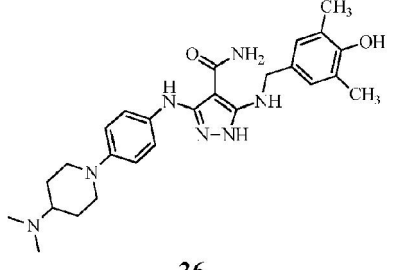
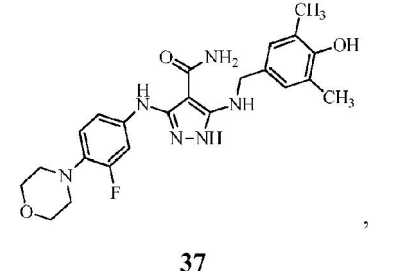
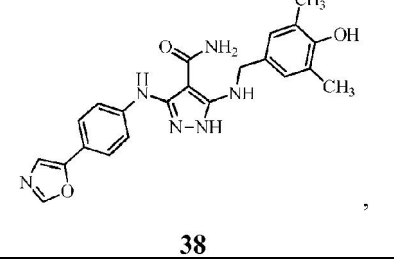
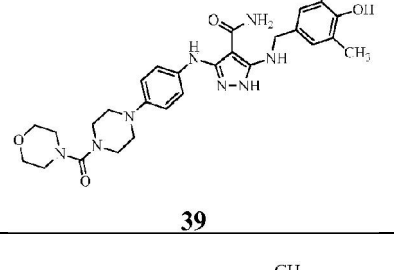
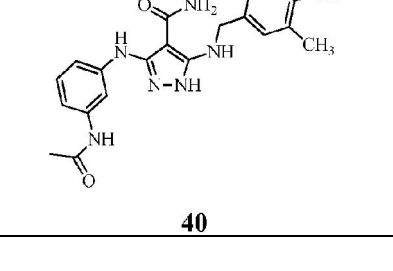
Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
 <p>11</p>	B	C	D	C	B
 <p>12</p>	C	D	D	B	B
 <p>13</p>	D	D	D	B	B
 <p>14</p>	D	D	D	C	B
 <p>15</p>	B	D	D	B	B

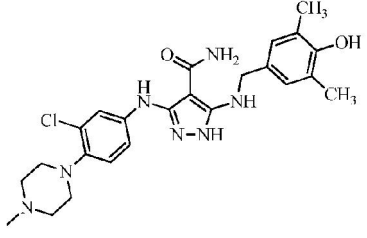
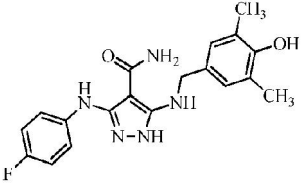
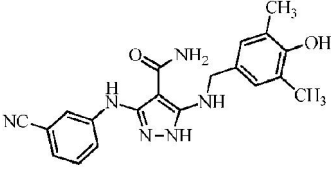
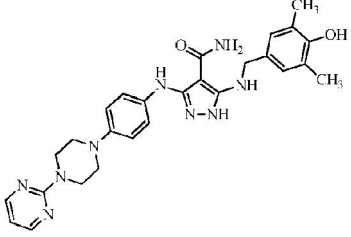
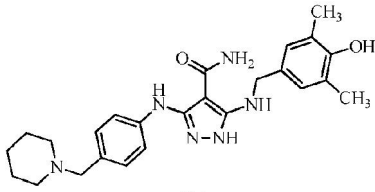
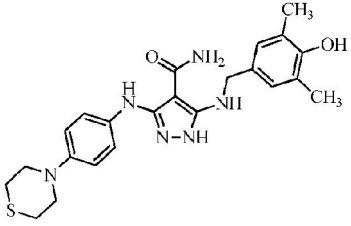
Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
 <p>16</p>	B	D	D	B	B
 <p>17</p>	A	C	C	A	A
 <p>18</p>	D	D	D	C	C
 <p>19</p>	C	D	D	A	A
 <p>20</p>	C	D	D	C	B

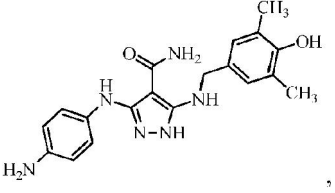
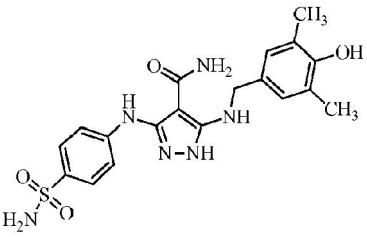
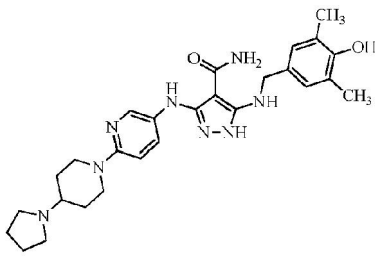
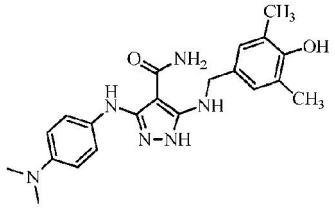
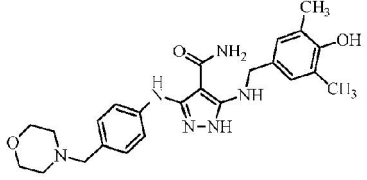
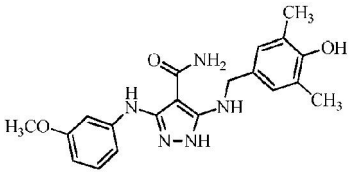
Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
 <p>21</p>	D	D	D	C	--
 <p>22</p>	C	D	D	C	B
 <p>23</p>	A	D	D	B	B
 <p>24</p>	A	D	D	B	A
 <p>25</p>	C	D	D	C	B

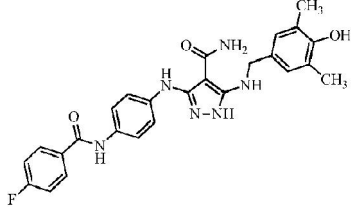
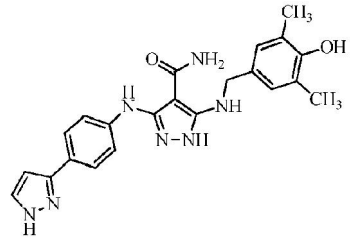
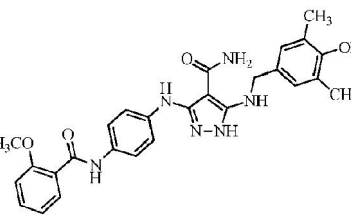
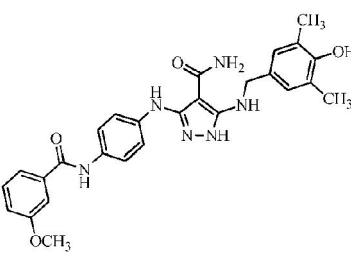
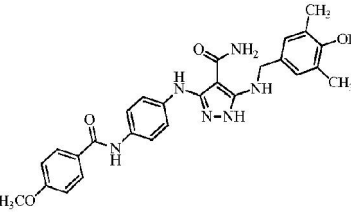
Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
 <p>26</p>	C	D	D	B	B
 <p>27</p>	C	D	D	B	B
 <p>28</p>	B	D	D	B	B
 <p>29</p>	A	C	D	B	B
 <p>30</p>	B	D	D	B	B

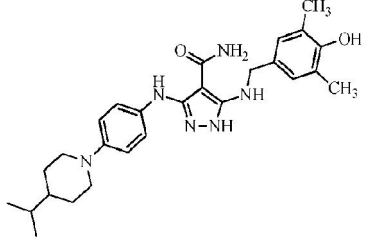
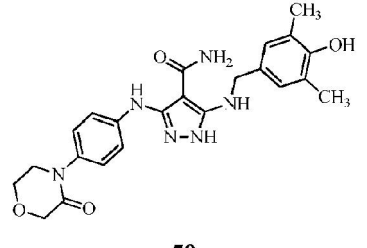
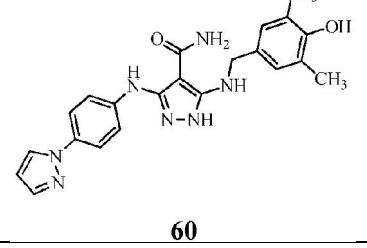
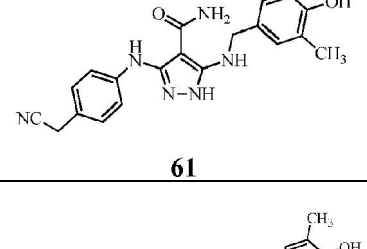
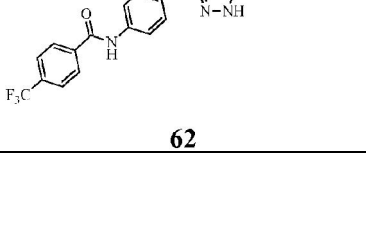
Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
 <p>31</p>	A	D	D	B	B
 <p>32</p>	A	C	C	C	B
 <p>33</p>	B	C	D	C	B
 <p>34</p>	B	D	D	B	B
 <p>35</p>	B	C	D	C	B

Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
 <p>36</p>	A	C	D	B	A
 <p>37</p>	A	D	D	B	A
 <p>38</p>	C	D	D	A	A
 <p>39</p>	B	A	A	B	B
 <p>40</p>	D	D	D	C	C

Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
 <p>41</p>	A	C	D	B	A
 <p>42</p>	D	D	D	B	B
 <p>43</p>	D	D	D	D	C
 <p>44</p>	C	D	D	B	B
 <p>45</p>	A	C	C	C	B
 <p>46</p>	A	C	D	B	B

Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
 <p>47</p>	D	D	D	C	C
 <p>48</p>	C	C	D	C	B
 <p>49</p>	A	C	C	A	A
 <p>50</p>	C	D	D	C	C
 <p>51</p>	A	C	D	B	B
 <p>52</p>	D	D	D	C	C

Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
 <p>53</p>	C	D	D	A	A
 <p>54</p>	C	D	D	B	B
 <p>55</p>	C	D	D	B	B
 <p>56</p>	C	D	D	B	A
 <p>57</p>	B	D	D	A	A

Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
 <p>58</p>	C	D	D	B	B
 <p>59</p>	C	D	D	B	B
 <p>60</p>	C	D	D	A	A
 <p>61</p>	D	D	D	C	C
 <p>62</p>	C	D	D	B	B

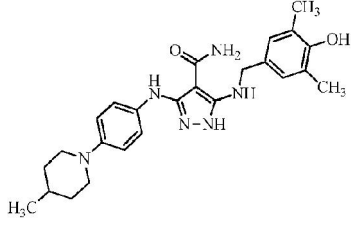
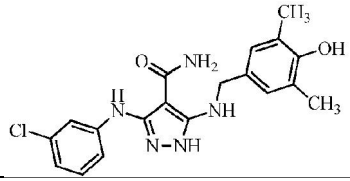
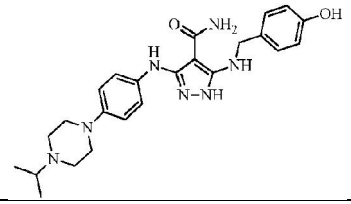
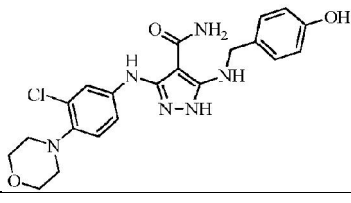
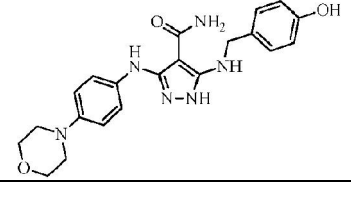
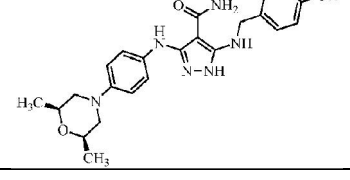
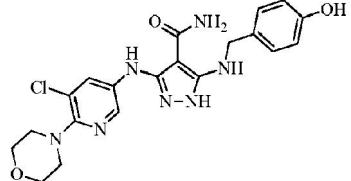
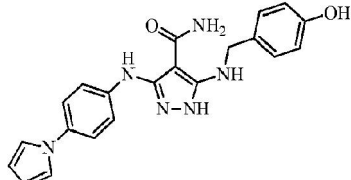
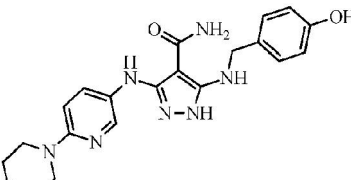
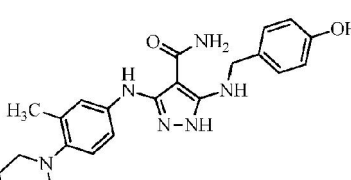
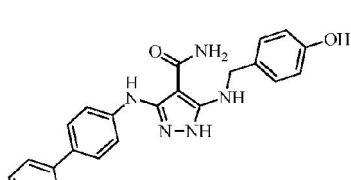
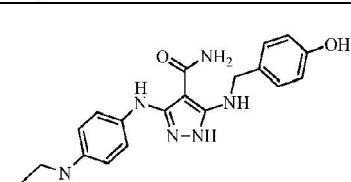
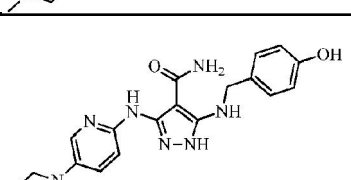
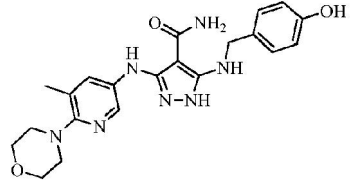
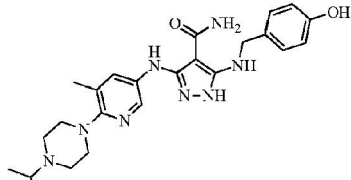
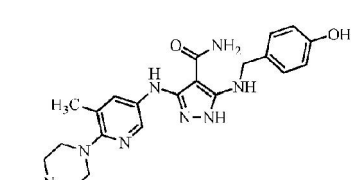
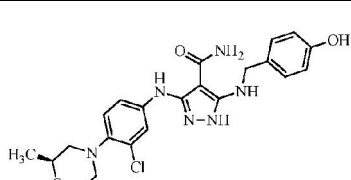
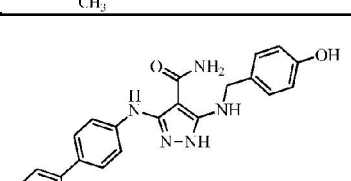
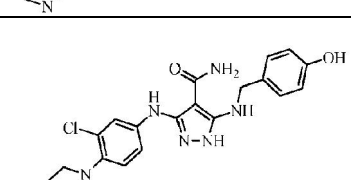
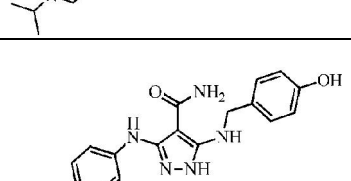
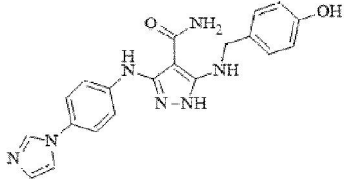
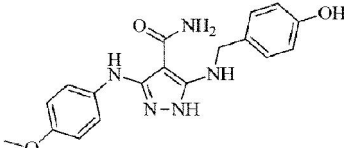
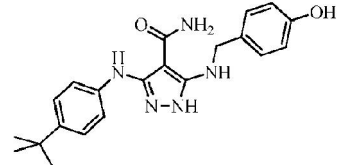
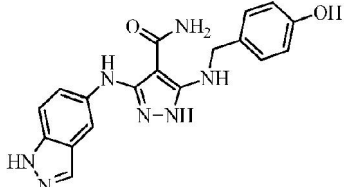
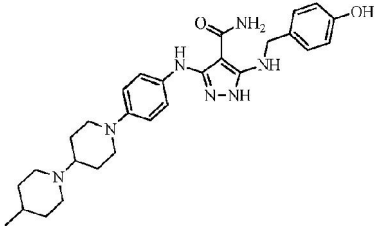
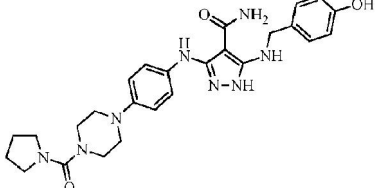
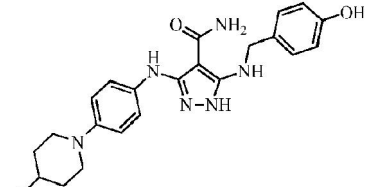
Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
 <p>63</p>	C	D	D	B	B
	D	D	D	C	C

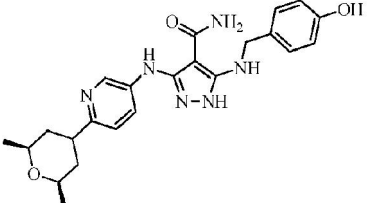
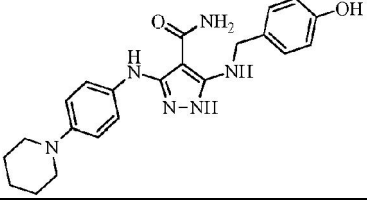
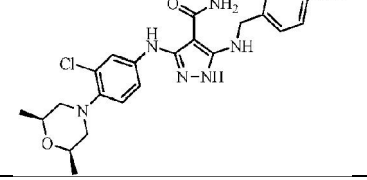
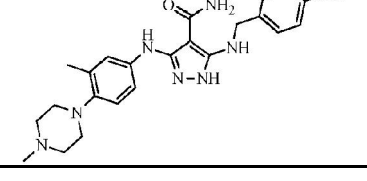
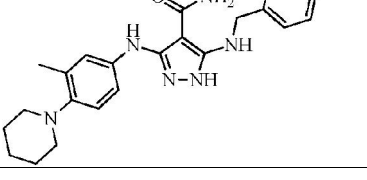
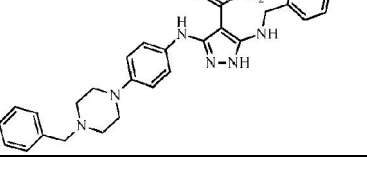
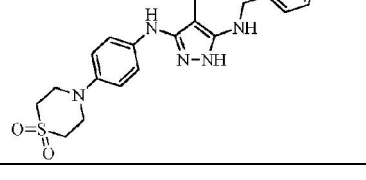
TABLA 3

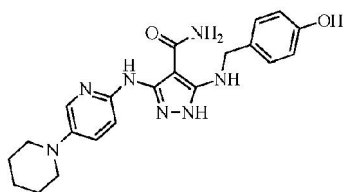
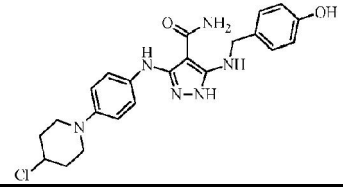
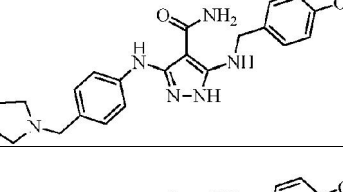
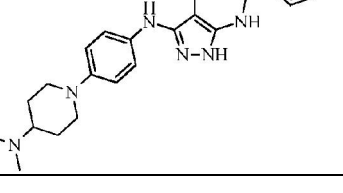
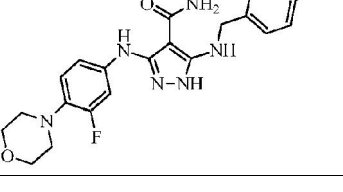
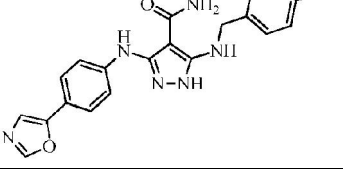
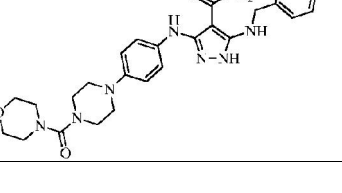
Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
	A	A	B	C	B
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C

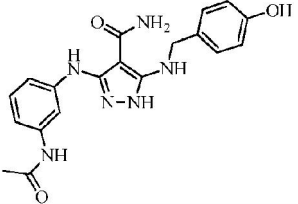
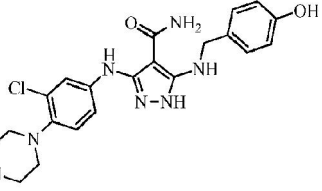
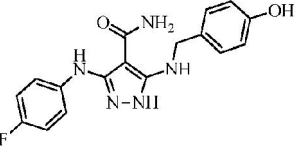
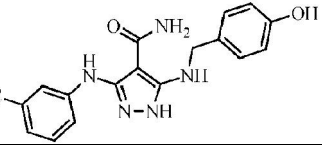
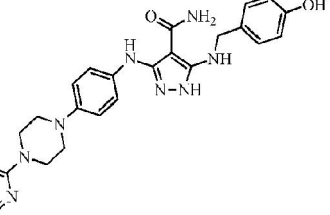
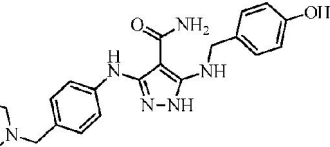
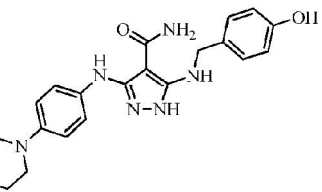
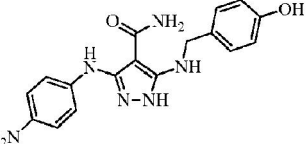
Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
	A	A	B	C	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C
	A	N/A	N/A	N/A	N/A
	A	A	A	D	C
	A	A	A	C	C
	A	A	A	D	D

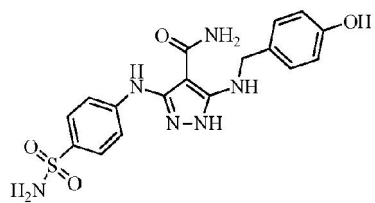
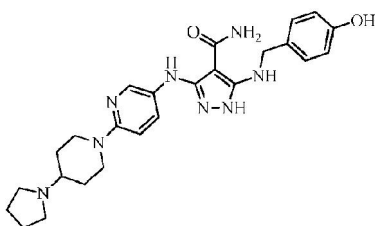
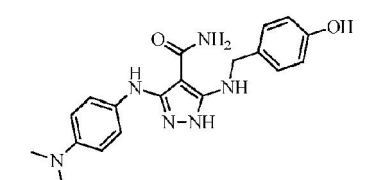
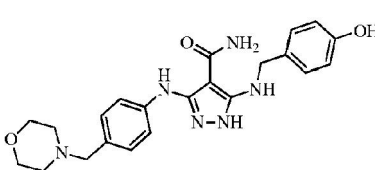
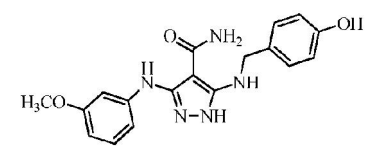
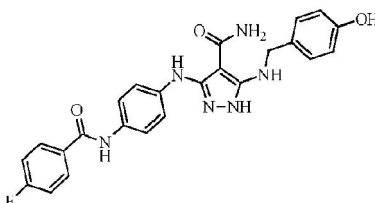
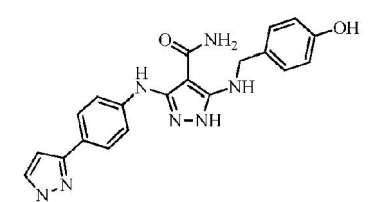
Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	C	C
	A	A	A	C	C
	B	A	B	D	C

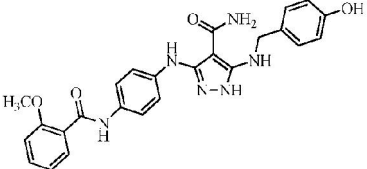
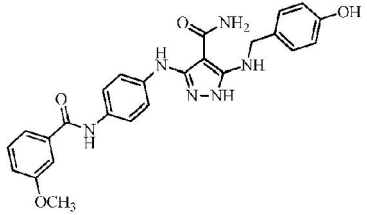
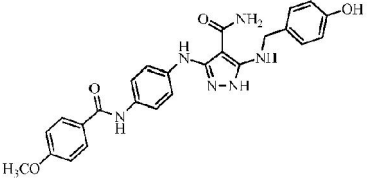
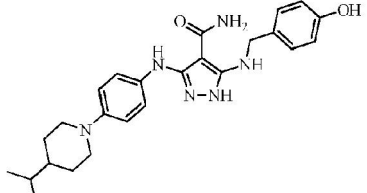
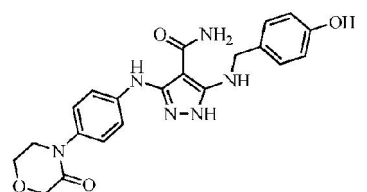
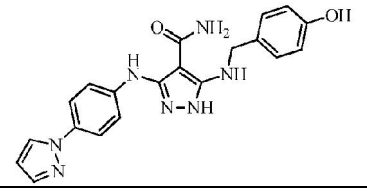

Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C
	A	A	B	D	C
	B	A	A	D	D
	A	A	A	C	D
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	D

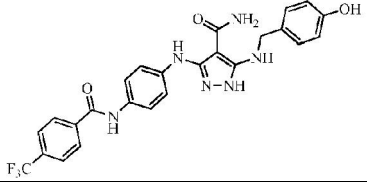
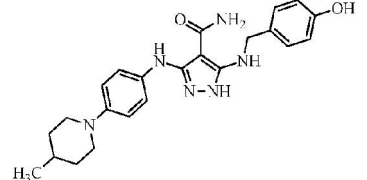
Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
	A	A	A	C	C
	A	A	A	C	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	C	C
	A	A	B	C	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	D

Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
	A	A	A	D	D
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	D
	A	A	A	D	D
	A	A	A	--	--
	A	A	A	C	C
	A	A	A	D	C

Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
	A	A	A	D	D
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	D
	B	A	A	D	D
	A	A	A	C	C
	A	A	A	D	D
	A	A	A	D	C
	C	B	C	D	D

Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
	A	A	A	D	D
	A	A	A	D	C
	C	A	C	D	C
	A	A	A	D	D
	A	A	A	D	D
	A	A	A	C	C
	A	A	A	D	C

Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
	A	A	A	B	B
	A	A	A	C	B
	A	A	A	B	B
	B	C	C	C	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C
	A	A	A	D	C

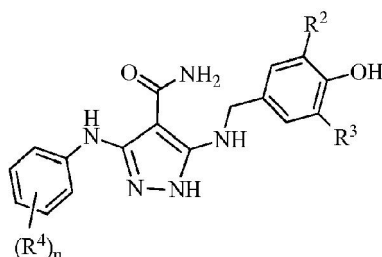
Compuesto	Nivel de actividad de RCK	Nivel de actividad de JAK2	Nivel de actividad de JAK3	RCK: Proporción de selectividad de JAK2	RCK: Proporción de selectividad de JAK3
	B	C	C	C	C
	A	A	B	D	C

Los ejemplos proporcionados anteriormente se proporcionan al experto ordinario en la materia con una exposición y descripción completas de cómo preparar y utilizar las realizaciones reivindicadas, y no pretenden limitar el alcance de lo dado a conocer en la presente memoria. Las modificaciones que resultan evidentes para el experto en la materia se pretende que se encuentren comprendidas dentro del alcance según las reivindicaciones a continuación.

5

REIVINDICACIONES

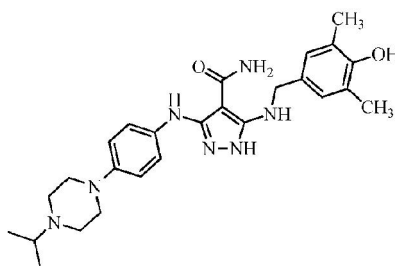
1. Compuesto de fórmula (II-a):



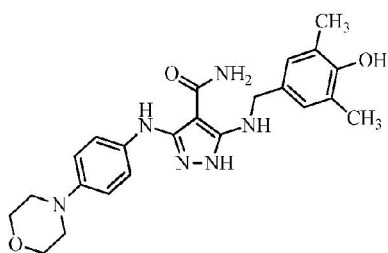
(II-a)

o un estereoisómero, enantiómero, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros o variante isotópica de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que: R² y R³ son, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en la que cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más halo, cada R⁴ se selecciona independientemente de heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆ u oxo, y heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆ u oxo, y n es 1, 2, 3, 4 o 5.

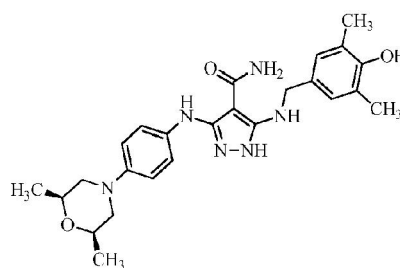
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 1.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 2.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es alquilo C₁₋₆.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es metilo.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ es alquilo C₁₋₆.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R³ es metilo.
8. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



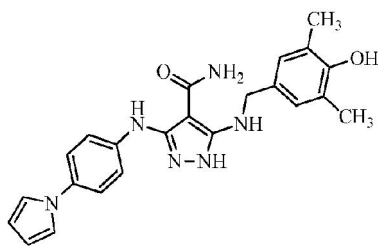
1



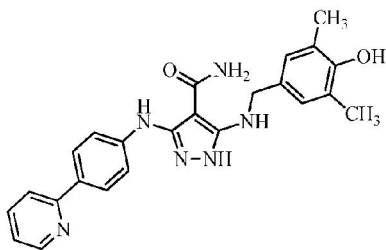
3



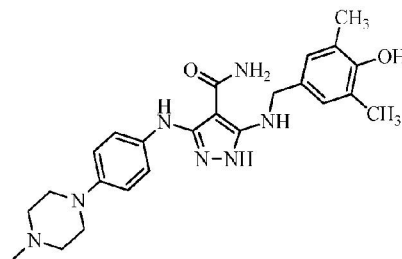
4



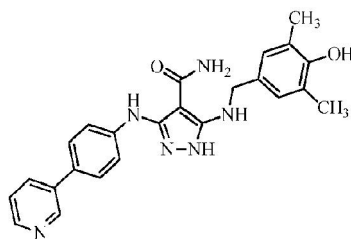
6



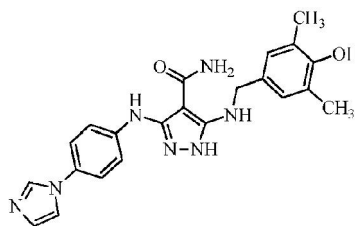
9



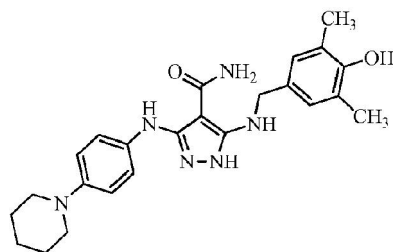
10



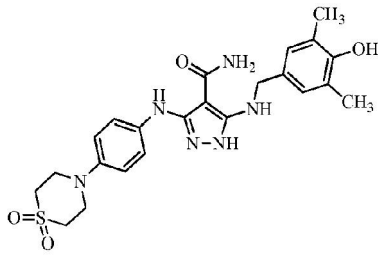
16



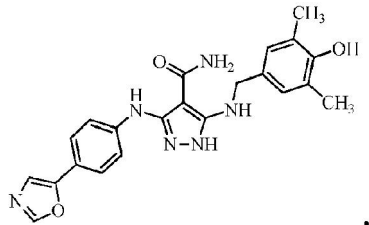
19



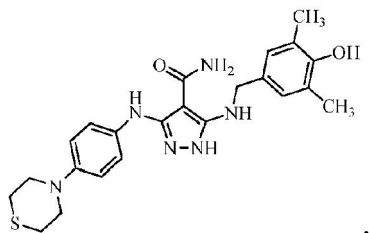
27



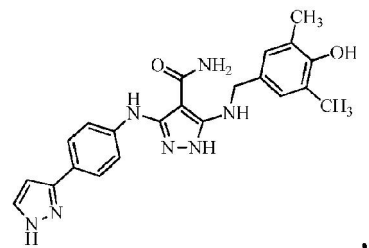
32



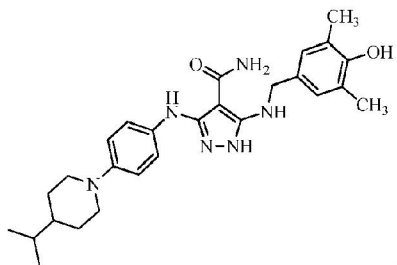
38



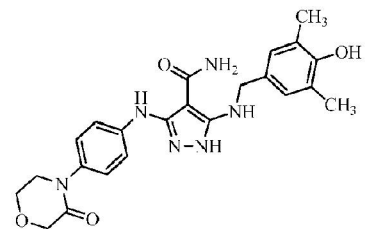
46



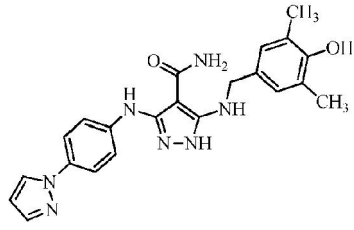
54



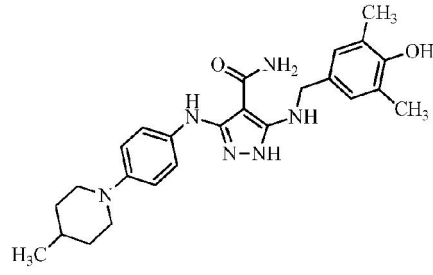
58



59



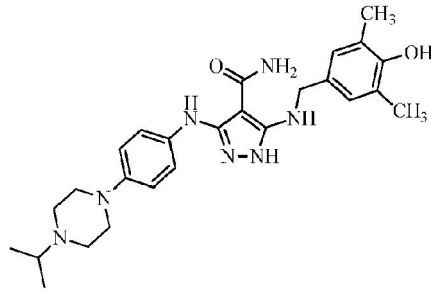
60



63

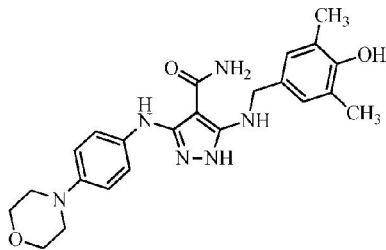
5 y estereoisómeros, enantiómeros, mezclas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros y variantes isotópicas de los mismos, y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Compuesto según la reivindicación 8 seleccionado del grupo que consiste en:

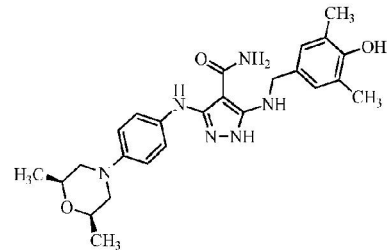


1

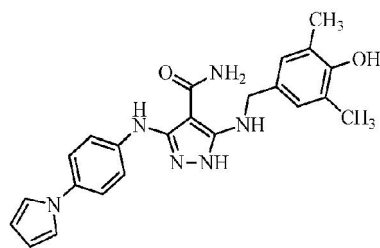
10



3

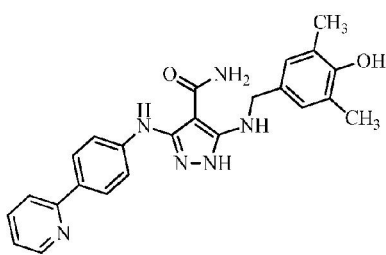


4

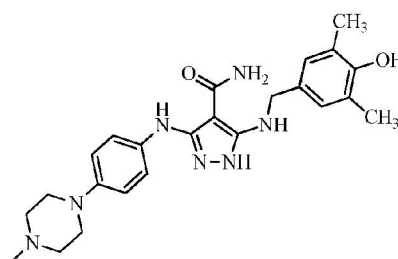


6

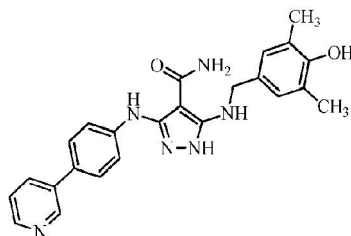
15



9



10



16

- 5 y estereoisómeros, enantiómeros, mezclas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros y variantes isotópicas de los mismos, y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
10. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que la composición se formula para la administración de dosis única.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que la composición se formula como forma de administración oral, parenteral o intravenosa.
- 15 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que la forma de administración oral es una tableta o cápsula.
- 20 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende además un segundo agente terapéutico.
15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1a 9 o una composición según la reivindicación 10 para la utilización en un método para el tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición relacionado con los eosinófilos en un sujeto.
- 25 16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición según la reivindicación 10 para la utilización en un método para el tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición relacionado con los basófilos en un sujeto.
- 30 17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición según la reivindicación 10 para la utilización en un método para el tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición relacionado con los mastocitos en un sujeto.
- 35 18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición según la reivindicación 10, para la utilización en un método para el tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria en un sujeto.
- 40 19. Compuesto o composición para la utilización según la reivindicación 8, en el que el trastorno, enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en asma, asma alérgica, asma inducido por el ejercicio, rinitis alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, bronquitis eosinofílica, alergias alimentarias, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, mastocitosis, síndrome hiper-IgE, lupus eritematoso sistémico, soriasis acné, esclerosis múltiple, rechazo del aloinjerto, daño por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, leucemia basofílica, urticaria crónica, leucocitosis basofílica, eccema, artritis, artritis reumatoide,
- 45

artritis sorriática, osteoartritis, trastornos cardiovasculares, preferentemente en el que el trastorno, enfermedad o condición es asma, asma inducido por el ejercicio, rinitis alérgica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o conjuntivitis alérgica.

5 20. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en el que el compuesto se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.

10 21. Método *in vitro* para modular la actividad de la quinasa RC, que comprende poner en contacto una quinasa RC con el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1a 9 o la composición según la reivindicación 19.