

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 320**

51 Int. Cl.:  
**C07D 495/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07867462 .9**  
96 Fecha de presentación: **15.11.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2094712**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **COMPUESTOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASAS.**

30 Prioridad:  
**15.11.2006 US 859113 P**  
**31.10.2007 US 984149 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.01.2012**

73 Titular/es:  
**VERTEX PHARMCEUTICALS INCORPORATED**  
**130 WAVERLY STREET**  
**CAMBRIDGE, MA 02139-4242, US**

72 Inventor/es:  
**KNEGTEL, Ronald;**  
**DURRANT, Steven;**  
**BRENCHLEY, Guy;**  
**MORTIMORE, Michael y**  
**CHARRIER, Jean-Damien**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 372 320 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

Compuestos útiles como inhibidores de proteínas quinasas

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de proteínas quinasas. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y composiciones para el uso en el tratamiento de diversos trastornos. La invención también proporciona procedimientos para preparar los compuestos de la invención.

**Antecedentes de la invención**

10 A la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha contribuido enormemente en los últimos años mediante un mejor entendimiento de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades. Una clase importante de enzimas que han sido objeto de un estudio intensivo son las proteínas quinasas.

15 Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una diversidad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (véase Hardie, G y Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995). Se cree que las proteínas quinasas han evolucionado a partir un gen común ancestral debido a la conservación de su estructura y de su función catalítica. Casi todas las quinasas contienen un dominio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. Las quinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que corresponden generalmente a cada una de estas familias de quinasas (Véase, por ejemplo, Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J., 1995, 9, 576-596; Knighton y col., Science, 1991, 253, 407-414; Hiles y col., Cell 1992, 70, 419-429; Kunz y col., Cell, 1993, 73, 585-596; García-Bustos y col., EMBO J, 1994, 13, 2352-2361).

25 En general, las proteínas quinasas median la señalización intracelular efectuando una transferencia de fosforilo desde un nucleósido trifosfato hasta un aceptor proteico que está implicado en una ruta de señalización. Estos acontecimientos de fosforilación actúan como interruptores de encendido/apagado molecular que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estos acontecimientos de fosforilación se desencadenan en última instancia en respuesta a una diversidad de estímulos extracelulares y de otro tipo. Los ejemplos de dichos estímulos incluyen señales de estrés ambiental y químico (por ejemplo, choque, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), citocinas (por ejemplo, interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de la síntesis proteica, supervivencia y regulación del ciclo celular.

35 Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por acontecimientos mediados por proteínas quinasas, como se ha descrito anteriormente. Estas enfermedades incluyen, pero sin limitación, cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. Por consiguiente, se ha realizado un esfuerzo importante en la química medicinal para encontrar inhibidores de proteínas quinasas que sean eficaces como agentes terapéuticos.

40 Las quinasas tipo Polo (PLK) pertenecen a una familia de serina/treonina quinasas que están altamente conservadas en todas las especies, que varían de levaduras a seres humanos (recapitulado en Lowery DM y col., Oncogene, 2005, 24, 248-259). Las quinasas PLK tienen múltiples papeles en el ciclo celular, incluyendo el control de la entrada en y el avance a través de la mitosis.

45 PLK1 es el miembro mejor caracterizado de la familia de PLK. PLK1 se expresa ampliamente y es más abundante en tejidos con un alto índice mitótico. Los niveles proteicos de PLK1 aumentan y alcanzan un máximo en la mitosis (Hamanaka, R y col., J Biol. Chem., 1995, 270, 21086-21091). Los sustratos descritos de PLK1 son todas moléculas que se sabe que regulan la entrada y el avance a través de la mitosis, e incluyen CDC25C, ciclina B, p53, APC, BRCA2 y el proteasoma. PLK1 está regulado por incremento en múltiples tipos de cáncer y los niveles de expresión se correlacionan con la gravedad de la enfermedad (Macmillan, J. C. y col., Ann. Surg. Oncol., 2001, 8, 729-740). PLK1 es un oncogén y puede transformar células NIH-3T3 (Smith, M. R. y col., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1997, 234, 397-405). La reducción o inhibición de PLK1 por ARNip, antisentido, microinyección de anticuerpos o transfección de una construcción negativa dominante de PLK1 en células reduce la proliferación y la viabilidad de las células tumorales *in vitro* (Guan, R y col., Cancer Res., 2005, 65, 2698-2704, Liu, X y col., Proc Natl. Acad. Sci. USA., 2003, 100, 5789-5794, Fan, Y y col., World J Gastroenterol 2005, 11, 4596-4599; Lane, HA y col., J. Cell Biol, 1996, 135, 1701-1713). Las células tumorales que se han reducido en PLK1 tienen puntos de control del huso activados y defectos en la formación del huso, el alineamiento de cromosomas y la separación y citocinesis. Se ha descrito que la pérdida de viabilidad es el resultado de una inducción de apoptosis. Por el contrario, se ha descrito que las células

normales mantienen la viabilidad ante la reducción de PLK1. La reducción de la expresión (*knock down*) de PLK1 *in vivo* por ARNip o el uso de construcciones negativas dominantes conduce a la inhibición del crecimiento o a la regresión de tumores en modelos de xenoinjerto.

5 PLK2 se expresa principalmente durante la fase G1 del ciclo celular y se localiza en el centrosoma en células en interfase. Los ratones *knock out* para PLK2 se desarrollan normalmente, son fértiles y tienen índices de supervivencia normales, pero son aproximadamente un 20% más pequeños que los ratones naturales. Las células de animales *knock out* avanzan a través del ciclo celular más lentamente que en ratones normales (Ma, S y col., Mol. Cell Biol, 2003, 23, 6936-6943). La reducción de PLK2 por ARNip o la transacción de mutantes de quinasa inactivos en células bloquean la duplicación de centriolos. La regulación por disminución de PLK2 también sensibiliza a las  
10 células tumorales a taxol y promueve la catástrofe mitótica, en parte por supresión de la respuesta de p53 (Bums TF y col., Mol Cell Biol., 2003, 23, 5556-5571).

15 PLK3 se expresa a lo largo de todo el ciclo celular y aumenta desde G1 hasta la mitosis. La expresión está regulada por incremento en cáncer de mama y tumores de ovario altamente proliferantes y está asociada con un peor pronóstico (Weichert, W y col., Br. J. Cancer, 2004, 90, 815-821; Weichert, W y col, Virchows Arch., 2005, 446, 442-450). Además de la regulación de la mitosis, se cree que PLK3 está implicado en la fragmentación de Golgi durante el ciclo celular y en la respuesta a daños en el ADN. La inhibición de PLK3 por expresión negativa dominante se describe que promueve la apoptosis independiente de p53 después de daños en el ADN y suprime la formación de colonias por células tumorales (Li, Z y col., J. Biol. Chem., 2005, 280, 16843-16850).

20 PLK4 es estructuralmente más diverso de los otros miembros de la familia de PLK. La reducción de esta quinasa causa apoptosis en células cancerosas (Li, J y col. Neoplasia., 2005, 7, 312-323). Los ratones *knock out* para PLK4 se detienen en E7.5 con una alta fracción de células en mitosis y cromosomas parcialmente segregados (Hudson, JW y col., Current Biology, 2001, 11, 441-446).

25 Las moléculas de la familia de proteínas quinasas se han implicado en el crecimiento, proliferación y supervivencia de células tumorales. Por consiguiente, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos útiles como inhibidores de proteínas quinasas. Las pruebas que implican a las quinasas PLK como esenciales para la división celular son sólidas. El bloqueo del ciclo celular es una estrategia clínicamente validada para inhibir la proliferación y viabilidad de células tumorales. Por lo tanto, sería deseable desarrollar compuestos que sean útiles como inhibidores de la familia de proteínas quinasas PLK (por ejemplo, PLK1, PLK2, PLK3 y PLK4), que inhibirían la proliferación y reducirían la viabilidad de las células tumorales, particularmente ya que existe una fuerte necesidad médica de desarrollar nuevos  
30 tratamientos para el cáncer. El documento WO 06/114606 describe una serie de derivados de 5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona, y análogos de los mismos, que están sustituidos en la posición 2 por un resto morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido, como inhibidores selectivos de enzimas fosfoinosítido 3-quinatas (PI3K).

### **Sumario de la invención**

35 Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de proteínas quinasas. En algunas realizaciones, estos compuestos son eficaces como inhibidores de proteínas quinasas PLK y, en algunas realizaciones, como inhibidores de proteínas quinasas PLK1. Estos compuestos son como se definen en el presente documento.

40 Estos compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar o prevenir una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones incluyendo, pero sin limitación, una enfermedad autoinmune, inflamatoria, proliferativa o hiperproliferativa, una enfermedad neurodegenerativa o una enfermedad inmunomediada. Los compuestos proporcionados por la presente invención (y sales apropiadas de los mismos) también son útiles para el estudio de quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por dichas quinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinasas.

### **Descripción detallada de la Invención**

45 La presente invención describe compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) como se definen en el presente documento.

50 Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos anteriormente de forma general, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies desveladas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, deberán aplicarse las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. Para los propósitos de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, se describen principios generales de química orgánica en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y Advanced Organic Chemistry, 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

55 Como se describe en el presente documento, un intervalo de números específico de átomos incluye cualquier número entero en el mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene de 1 a 4 átomos podría tener 1, 2, 3 ó 4 átomos.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente

sustituídos con uno o más sustituyentes, tales como los que se han ilustrado de forma general anteriormente, o como se ilustra mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la expresión "sustituido o sin sustituir." En general, el término "sustituido", tanto si va precedido del término "opcionalmente" como si no, se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyentes especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición adecuada del grupo, y cuando más de una posición en una estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstos por la presente invención son preferentemente los que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factibles es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o inferior, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, sin ramificar) o ramificada, sustituida o sin sustituir, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula. A menos que especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1 a 20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1 a 10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1 a 8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alquinilo o alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo y terc-butilo.

El término "cicloalifático" se refiere a un hidrocarburo C<sub>3-8</sub> monocíclico o hidrocarburo C<sub>8-12</sub> bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula, en el que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillos bicíclico tiene 3-7 miembros. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos cicloalquilo y cicloalqueno. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, ciclohexilo, ciclopropenilo y ciclobutilo.

El término "heteroalifático", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están independientemente reemplazados por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o sin sustituir, ramificados o no ramificados o ser cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico".

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillo no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, en los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros en el anillo, en el que uno o más de los miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo.

Los heterociclos adecuados incluyen, pero sin limitación, 3-1H-benzoimidazol-2-ona, 3-(1-alquilo)-benzoimidazol-2-ona, 2-tetrahidrofuranoilo, 3-tetrahidrofuranoilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

Los grupos cíclicos (por ejemplo, cicloalifáticos y heterociclos) pueden ser linealmente condensados, puenteados o espirocíclicos.

El término "heteroátomo" se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que tiene una o más unidades de insaturación.

El término "no aromático", como se usa en el presente documento, describe anillos que están tanto saturados como parcialmente insaturados.

El término "aromático", como se usa en el presente documento, describe anillos que están totalmente insaturados.

El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").

- 5 Los términos "haloalquilo", "haloalqueno", "haloalifático" y "haloalcoxi" se refiere a alquilo, alqueno o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los términos "halógeno", "halo" y "hal" significan F, Cl, Br o I.

10 El término "arilo", usado solo o como parte de un resto más largo como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. El término "arilo" puede usarse de forma intercambiable con la expresión "anillo arilo". El término "arilo" también se refiere a sistemas de anillos heteroarilo como se definen a continuación en el presente documento.

15 El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto más largo como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. El término "heteroarilo" puede usarse de forma intercambiable con la expresión "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático". Los grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero sin limitación, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, benzoimidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

25 Las expresiones "grupo protector" y "grupo de protección", como se usan en el presente documento, son intercambiables y se refieren a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos en un compuesto multifuncional. En ciertas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, o preferentemente todas, las siguientes características: a) se añade selectivamente a un grupo funcional con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es b) estable a las reacciones que suceden en uno o más de los otros sitios reactivos; y c) se elimina selectivamente con buen rendimiento mediante reactivos que no atacan el grupo funcional desprotegido regenerado. Se detallan grupos protectores por Greene, T.W. y col. en Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición. John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro). La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a unos agentes usados para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características ilustradas anteriormente y también se detallan ciertos grupos protectores de nitrógeno ejemplares en el capítulo 7 en Greene, T.W. y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

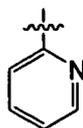
30 En algunas realizaciones, una cadena alifática o alquilo puede estar opcionalmente interrumpida con otro átomo o grupo. Esto significa que una unidad de metileno de la cadena alifática o alquilo está opcionalmente reemplazada con dicho átomo o grupo distinto. Los ejemplos de dichos átomo o grupos incluirían, pero sin limitación, -NR-, -O-, -S-, -CO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRSO<sub>2</sub>NR-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-, en los que R se define en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, los reemplazos opcionales forman un compuesto químicamente estable. Pueden aparecer interrupciones opcionales tanto en el interior de la cadena como en ambos extremos de la cadena; es decir, en el punto de unión y/o también en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales también pueden ser adyacentes entre sí, siempre y cuando den como resultado un compuesto químicamente estable. Las interrupciones opcionales o reemplazos también pueden reemplazar por completo la totalidad de los átomos de carbono en una cadena. Por ejemplo, un alifático C<sub>3</sub> puede estar interrumpido o reemplazado opcionalmente por -NR-, -C(O)- y -NR- para formar -NRC(O)NR- (es decir, una urea).

35 A menos que especifique lo contrario, si el reemplazo o la interrupción aparecen en el extremo terminal, el átomo de reemplazo está enlazado con un H en el extremo terminal. Por ejemplo, si -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> estuviera opcionalmente interrumpido con -O-, el compuesto resultante podría ser -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

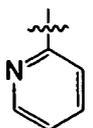
40 A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, isómeros estereoquímicos sencillos

individuales, así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

5 A menos que se indique otra cosa, un sustituyente puede girar libremente en torno a cualesquier enlaces giratorios. Por ejemplo, un sustituyente representado como



también representa



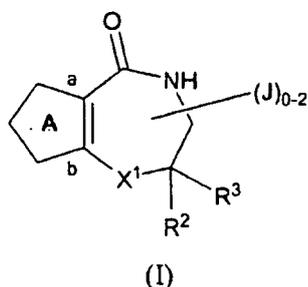
10 Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que se diferencian únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las estructuras de la presente invención, excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de carbono por un carbono enriquecido  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

15 Se usan las siguientes abreviaturas:

	GP	grupo protector
	GS	grupo saliente
	DCM	diclorometano
	Ac	acetilo
20	DMF	dimetilformamida
	EtOAc	acetato de etilo
	DMSO	dimetilsulfóxido
	MeCN	acetonitrilo
	TCA	ácido tricloroacético
25	ATP	trifosfato de adenosina
	EtOH	etanol
	Ph	fenilo
	Me	metilo
	Et	etilo
30	Bu	butilo
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
	BSA	albúmina de suero bovino
	DTT	ditiotreitól
35	MOPS	ácido 4-morfolinopropanosulfónico
	RMN	resonancia magnética nuclear
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	CLEM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	TLC	cromatografía de capa fina
40	Tr	tiempo de retención

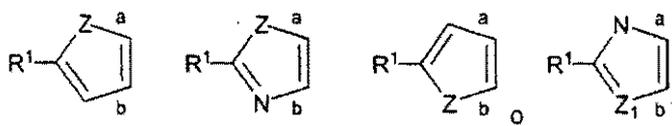
**Compuestos**

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En la Fórmula (I), el Anillo A es



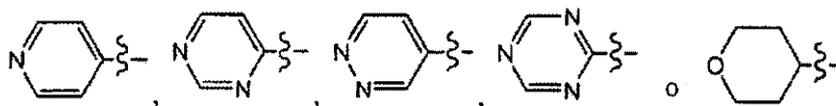
en los que cada átomo de carbono sustituible en el Anillo A está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que cada uno de los alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos J<sup>A</sup>;

10 Z es S, -NQ- u O;

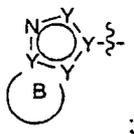
Z<sub>1</sub> es N;

X<sup>1</sup> es O, -NR<sup>5</sup>-, S o -CR<sup>5</sup>R<sup>5i</sup>-;

R<sup>1</sup> es



15 ; está opcionalmente condensado con el Anillo B; o R<sup>1</sup> es



y está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>5</sup>;

Cada Y es independientemente C o N;

20 el Anillo B es un anillo monocíclico saturado, insaturado o aromático de 3 a 8 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

Cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 3 a 8 miembros, que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 8 a 12 miembros, que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están opcionalmente sustituidos con 0 a 5 grupos J<sup>2</sup> y de 0 a 5 grupos J<sup>3</sup>, respectivamente; o

25

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, teniendo el anillo de 0 a 2 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y estando el anillo opcionalmente sustituido con 0 a 5 grupos J<sup>23</sup>;

5 Cada uno de R<sup>5</sup> o R<sup>5</sup> es independientemente H, T<sup>1</sup>, Q o -T<sup>1</sup>-Q;

Cada T<sup>1</sup> es independientemente un grupo alifático C<sub>1-6</sub>, en el que hasta tres unidades de metileno del grupo alifático C<sub>1-6</sub> están reemplazadas con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-; y cada T<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 0 a 2 grupos J<sup>T</sup>;

10 Cada Q es independientemente H, alifático C<sub>1-6</sub>, un anillo monocíclico aromático o no aromático de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, N o S, o un sistema de anillos bicíclico, aromático o no aromático, de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, N o S; cada Q está opcionalmente sustituido con 0 a 5 grupos J<sup>Q</sup>;

15 Cada uno de J<sup>Q</sup>, J<sup>T</sup>, J<sup>2</sup>, J<sup>3</sup> y J<sup>23</sup> se selecciona independientemente entre H, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, halo(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>), heterociclilo de 3-6 miembros, halo, NO<sub>2</sub>, CN o alifático C<sub>1-6</sub> en la que hasta tres unidades de metileno del alifático C<sub>1-6</sub> están opcionalmente reemplazadas con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-;

20 Cada uno de J<sup>A</sup> o R<sup>J</sup> se selecciona independientemente entre H, halo, NO<sub>2</sub>, CN, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, halo(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>), heterociclilo de 3 a 6 miembros, un anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo bicíclico aromático de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o alifático C<sub>1-6</sub>, en el que hasta tres unidades de metileno del alifático C<sub>1-6</sub> están opcionalmente reemplazadas con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-;

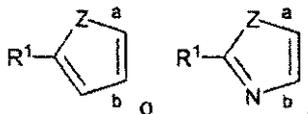
Cada R es independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir;

25 Cada J es independientemente halo, CN, NO<sub>2</sub>, alifático C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo, en el que cada uno de alifático C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>J</sup>, o

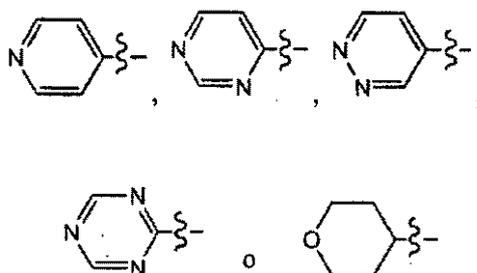
30 Dos grupos J, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo monocíclico parcialmente insaturado o aromático de 3 a 8 miembros, teniendo el anillo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y estando el anillo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>J</sup>; o

Un grupo J y R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo monocíclico parcialmente insaturado o aromático de 3 a 8 miembros, teniendo el anillo 1-4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y estando el anillo opcionalmente sustituido con 1 a grupos R<sup>J</sup>.

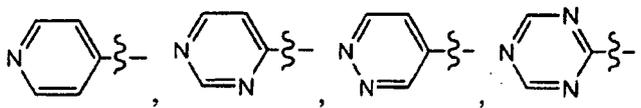
35 Las realizaciones de los compuestos de la presente invención incluyen aquellas en las que Z es S; o el Anillo A es



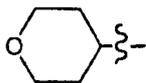
En algunas otras realizaciones; R<sup>1</sup> es



, y está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^5$ . En algunas otras realizaciones,  $R^1$  es un anillo de seis miembros condensado con el Anillo B, siendo el anillo de seis miembros

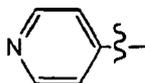


o



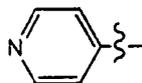
5

, y el Anillo B es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 3 a 8 miembros, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando cada uno del anillo de 6 miembros y Anillo B opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^5$ . En algunas otras realizaciones más,  $R^1$  es



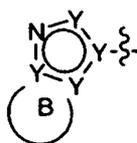
10

condensado con un heteroarilo de 5 a 6 miembros, estando el sistema de anillos condensados piridina-heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^5$ . En algunas realizaciones,  $R^1$  es



15

condensado con un anillo pirrol, estando el sistema de anillos condensados piridina-pirrol opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^5$ . En algunas realizaciones,  $R^1$  es una dihidrobenzoxazina (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina) opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos  $R^5$ . En algunas otras realizaciones,  $R^1$  es

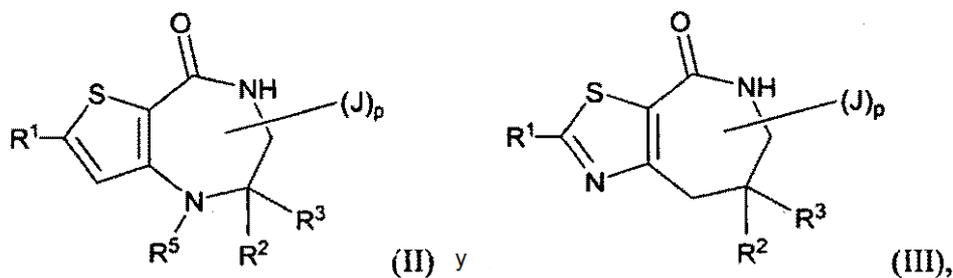


en el que el anillo de 5 miembros condensado con el Anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^5$ .

20 En algunas realizaciones,  $X^1$  es  $NR^5$ , en el que  $R^5$  puede ser  $-T^1=Q$ , en el que  $T^1$  puede ser alquilo  $C_{1-4}$  y Q puede ser un anillo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, N y S; o un anillo bicíclico aromático de 9 a 10 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, N y S. En algunas realizaciones,  $X^1$  es  $-CR^5R^5-$ .  $R^5$  y  $R^5$  pueden ser ambos H.

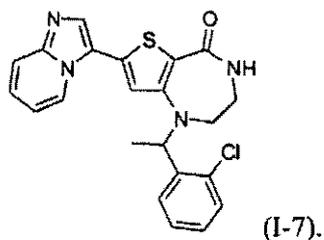
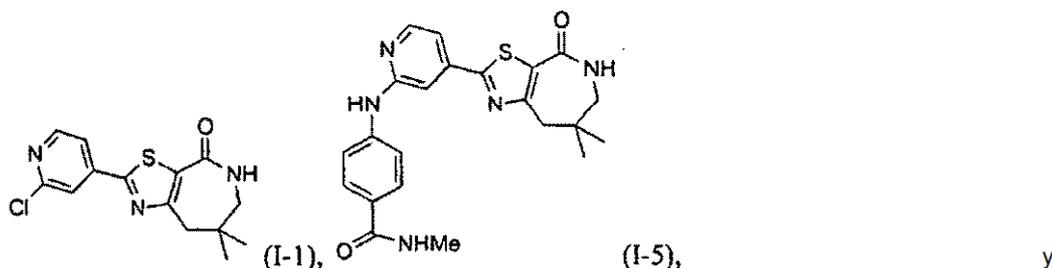
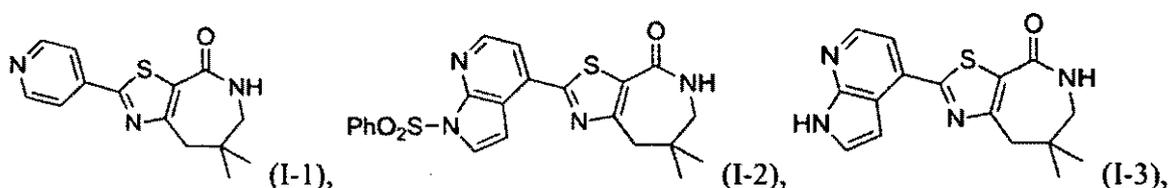
25 En algunas realizaciones, cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  puede ser independientemente H o alquilo  $C_{1-4}$  sin sustituir;  $R^2$  y  $R^3$  son ambos H; uno de  $R^2$  y  $R^3$  es alquilo  $C_{1-4}$ ; o  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser ambos alquilo  $C_{1-4}$ .

En otro aspecto, la invención presenta compuestos de Fórmula (II) y Fórmula (III):



en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $J$  se definen como en la Fórmula (I) y  $p$  es 0, 1 ó 2.

En otro aspecto más, la invención proporciona los siguientes compuestos específicos:



5 En otros aspectos, la invención proporciona composiciones que incluyen un compuesto de las Fórmulas (I), (II) o (III), y un excipiente adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto más, la invención proporciona procedimientos de inhibición de la actividad de proteína quinasa en un paciente, administrando a dicho paciente un compuesto de las Fórmulas (I), (II) o (III). En un aspecto adicional más, la invención proporciona procedimientos de inhibición de la actividad de proteína quinasa en una muestra biológica, poniendo en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de las Fórmulas (I), (II) o (III). La proteína quinasa es PLK1.

10 En un aspecto adicional más, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento un trastorno proliferativo, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune, un trastorno inflamatorio o un trastorno mediado inmunológicamente en un paciente, mediante la administración a dicho paciente de un compuesto de las Fórmulas (I), (II) o (III). Este procedimiento puede incluir administrar a dicho paciente un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para el tratamiento de enfermedad cardiovascular, un agente para el tratamiento de trastornos óseos destructivos, un agente para el tratamiento de enfermedades hepáticas, un agente antiviral, un agente para el tratamiento de trastornos sanguíneos, un agente para el tratamiento de la diabetes o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia, en el que: dicho agente terapéutico adicional es adecuado para la enfermedad que se está tratando; y dicho agente terapéutico adicional se

administra junto con dicha composición en forma de una sola forma farmacéutica o de forma separada de dicha composición como parte de una forma farmacéutica múltiple.

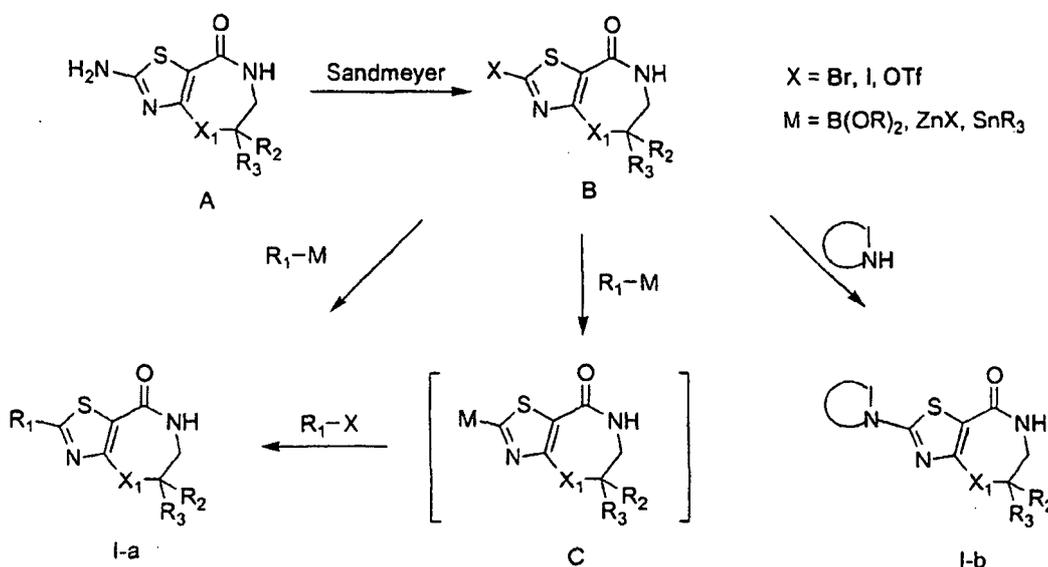
- 5 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar melanoma, mieloma, leucemia, linfoma, neuroblastoma o un cáncer seleccionado entre colon, mama, gástrico, ovárico, cervical, pulmón, sistema nervioso central (SNC), renal, próstata, vejiga o pancreático, en un paciente, en el que dicho procedimiento incluye administrar a dicho paciente un compuesto de las Fórmulas (I), (II) o (III).

En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente, en el que dicho procedimiento incluye administrar a dicho paciente un compuesto de las Fórmulas (I), (II) o (III).

### Metodología sintética general

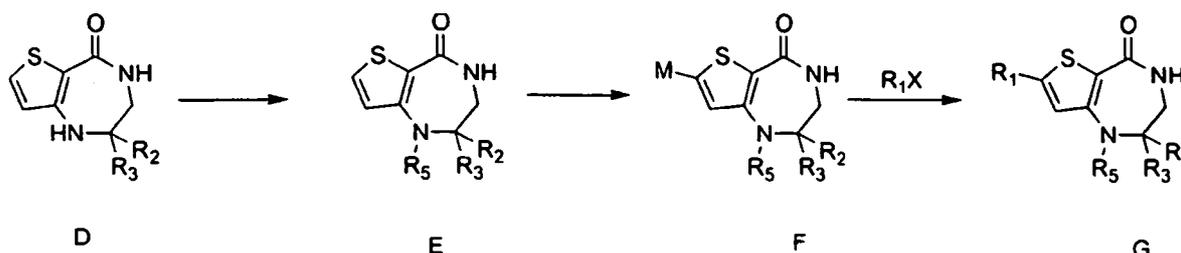
- 10 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en general por procedimientos tales como los que se representan a continuación en los siguientes esquemas generales y los ejemplos preparativos que siguen. A menos que se indique otra cosa, todas las variables en los siguientes esquemas son como se definen en el presente documento.

### Esquema 1



- 15 El Esquema 1 anterior muestra la ruta sintética para dar compuestos I-a. El Compuesto A se preparó de acuerdo con Bogatskii, A.V., Physicochemical Institute, Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Odessa 270080. Una reacción de Sandmeyer se realizó en un Compuesto A, dando lugar al Compuesto B. Después, el Compuesto B se sometió a una reacción de acoplamiento (por ejemplo, Suzuki (M = B(OR)<sub>2</sub>), Negishi (M = ZnX) o Stille (M = SnR<sub>3</sub>)) para dar el Compuesto I-a. Para detalles en la reacción de Sandmeyer, véase, por ejemplo, J. K. Kochi, The Mechanism of the Sandmeyer and Meerwein Reactions, J. Am. Chem. Soc., 1957, 79 (11): 2942-2948; H.H. Hodgson, The Sandmeyer Reaction, Chem. Rev., 1947, 40 (2): 251-277. Como se usa en el presente documento, la expresión "Condiciones de Sandmeyer" se refiere a las condiciones en las que se realiza una reacción de Sandmeyer. Una síntesis alternativa fue insertar M en el Compuesto B, dando el Compuesto C intermedio, que después se sometió a reacción con haluro de arilo para dar el Compuesto I-a. El Compuesto I-b se sintetizó usando una reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre el Compuesto B y una amina cíclica.
- 20
- 25

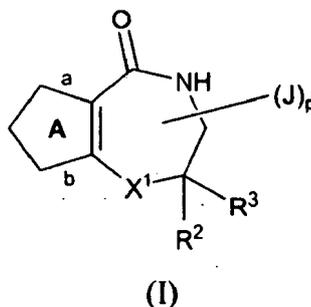
### Esquema 2



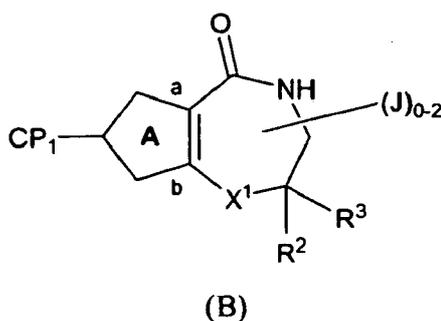
El Esquema 2 anterior muestra una ruta sintética para preparar compuestos de la presente invención. La alquilación

del Compuesto D (preparado como en el documento WO200064904) dio el Compuesto E. La sustitución en la posición 2 con M (M = éster de boronato o ácido borónico (B(OR)<sub>2</sub>), cincato (M = ZnX) o estano (M = SnR<sup>3</sup>), seguido de reacción con un haluro de arilo R<sup>1</sup>X, dio el compuesto G.

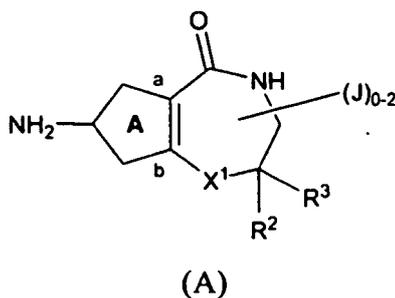
5 Por consiguiente, la presente invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la presente invención. Específicamente, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I):



El procedimiento incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (B) con R<sup>1</sup>-CP<sub>2</sub> en condiciones de acoplamiento adecuadas para formar un compuesto de Fórmula (I). En la Fórmula (I), el Anillo A, X<sup>1</sup>, J, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son



10 como se definen en el presente documento; en el compuesto R<sup>1</sup>-CP<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> es como se define en el presente documento y CP<sub>2</sub> es la pareja de acoplamiento adecuado para CP<sub>1</sub>; y CP<sub>1</sub> es una pareja de acoplamiento adecuada. Además, el procedimiento puede incluir hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (A) en condiciones de Sandmeyer para formar un compuesto de Fórmula (B).



15 La presente invención proporciona compuestos que son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen, pero sin limitación, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, enfermedades mediadas inmunológicamente, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con hormonas, alergias, asma y enfermedad de Alzheimer. Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de proteína quinasa, y por lo tanto son útiles para el tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones, junto con otros usos descritos en el presente documento. En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en las que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento, y comprenden opcionalmente un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones adicionalmente comprenden opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

20  
25

También se apreciará que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para tratamiento o, cuando sea adecuado, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Como se usa en el presente documento, un "derivado farmacéuticamente aceptable" es un aducto o derivado que, después de su administración a un paciente que lo necesita, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se ha descrito de cualquier otra manera en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo. Los ejemplos de derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ésteres y sales de dichos ésteres.

10 Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un compuesto que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son coherentes con una proporción beneficio/riesgo razonable.

15 Se conocen bien sales farmacéuticamente aceptables en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge y col. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle, en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, adecuados. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos. Pueden prepararse sales de adición de ácidos 1) haciendo reaccionar en compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y 2) aislando la sal formada de esta manera.

20 Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas, farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros procedimientos usados en la técnicas, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canfoato, canfosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato; estearato; succinato; sulfato, tartrato; tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales obtenidas a partir de bases adecuadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y  $[N(\text{alquil } C_{1-4})_4]^+$ . La presente invención también prevé la cuaternización de cualquiera de los grupos que contienen nitrógeno de los compuestos descritos en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización.

35 Pueden prepararse sales de adición de bases 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislando la sal formada de esta manera. Las sales de adición de bases incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es adecuado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Pueden emplearse otros ácidos y bases, aunque no sean farmacéuticamente aceptables en sí mismos, en la preparación de sales útiles como intermedios para la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables.

45 Como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden además un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera de y todos los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sean apropiados para la forma farmacéutica particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa, 1980) desvela diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como por producción de cualquier efecto biológico no deseable o interacción de otro modo de una forma perjudicial con cualquier otro u otros componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de la presente la invención.

60 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, agentes de intercambio iónico, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal,

5 trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites  
 10 tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua apirógena, solución salina isotónica, solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio,  
 15 así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes saporíferos y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición de acuerdo con el juicio del formulador.

Un aspecto de la presente invención proporciona compuestos para el uso en el tratamiento o disminución de la  
 20 gravedad de una enfermedad seleccionada de una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa, tal como cáncer, una enfermedad inmunomediada, una enfermedad ósea, una enfermedad metabólica, una enfermedad neurológica o neurodegenerativa, una enfermedad cardiovascular, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, o una enfermedad relacionada con hormonas, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto, a un sujeto que lo necesite. El término "cáncer" incluye, pero sin limitación, los cánceres  
 25 siguientes: mama; ovario; cuello uterino; próstata; testículo, tracto genitourinario; esófago; laringe; glioblastoma, neuroblastoma; estómago; piel; queratoacantoma; pulmón; carcinoma epidermoide; carcinoma macrocítico, carcinoma microcítico, adenocarcinoma pulmonar; hueso; colon, adenoma; páncreas, adenocarcinoma; tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar; seminoma; melanoma; sarcoma; carcinoma de vejiga; carcinoma de hígado y conductos biliares; carcinoma renal; trastornos mieloides; trastornos linfoides, Hodgkin, células vellosas; cavidad bucal y faringe (oral), labios, lengua, boca, faringe; intestino delgado; colon-recto,  
 30 intestino grueso, recto; cerebro y sistema nervioso central; y leucemia.

En ciertas realizaciones, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es esa  
 35 cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad. Los compuestos y composiciones de acuerdo con el procedimiento de la presente invención pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de dicha enfermedad. En algunas realizaciones, dicha enfermedad se selecciona de un trastorno proliferativo, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune, un trastorno inflamatorio y un trastorno inmunomediado. En algunas realizaciones, dicha enfermedad es un trastorno proliferativo. En algunas realizaciones, cáncer.

En otras realizaciones de la presente invención, dicha enfermedad es una afección mediada por proteína quinasa.  
 40 En algunas realizaciones, dicha proteína quinasa es PLK.

La expresión "afección mediada por proteína quinasa", como se usa en el presente documento, significa cualquier  
 45 enfermedad u otra afección perjudicial en la que una proteína quinasa desempeña un papel. Dichas afecciones incluyen, sin limitación, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, enfermedades inmunomediadas, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con hormonas, alergias, asma y enfermedad de Alzheimer.

La expresión "afección mediada por PLK", como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u  
 50 otra afección perjudicial en la que PLK desempeña un papel. Dichas afecciones incluyen, sin limitación, un trastorno proliferativo, tal como cáncer, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune y un trastorno inflamatorio y un trastorno inmunomediado.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de proteínas quinasas.  
 55 Como inhibidores de proteínas quinasas, los compuestos y composiciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en los que está implicada una proteína quinasa en la enfermedad, afección o trastorno. En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en los que está implicada una proteína quinasa en la patología. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en los que la inhibición de la actividad enzimática está implicada en el tratamiento de la enfermedad. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno con compuestos que inhiban la actividad enzimática por unión a la proteína quinasa. En algunas realizaciones, dicha  
 60 proteína quinasa es PLK.

La actividad de los compuestos como inhibidores de proteínas quinasas puede ensayarse *in vitro*, *in vivo* o en una  
 línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad quinasa o actividad  
 65 ATPasa de la quinasa activada. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la proteína quinasa y puede medirse por radiomarcaje del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo de

inhibidor/quinasa y determinación de la cantidad de radiomarcador unido, o por ejecución de un experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con la quinasa unida a radioligandos conocidos.

Los inhibidores de proteínas quinasas o sales farmacéuticas de los mismos pueden formularse en composiciones farmacéuticas para su administración a animales o seres humanos. Estas composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad del inhibidor de proteína eficaz para tratar o prevenir una afección mediada por proteína quinasa y un vehículo farmacéuticamente aceptable, son otra realización de la presente invención. En algunas realizaciones, dicha afección mediada por proteína quinasa es una afección mediada por PLK. En algunas realizaciones, una afección mediada por PLK1.

La cantidad exacta de compuesto necesaria para el tratamiento variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, de la gravedad de la infección, del agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico adjunto dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de forma coincidente con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, pomadas o gotas), por vía bucal, como una pulverización oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y, preferentemente, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal de sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Aparte de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saporíferos y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin puede emplearse cualquier aceite blando no volátil incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, con frecuencia es deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas inyectables de liberación prolongada se preparan por formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto respecto a polímero

y de la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación de compuesto puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de liberación prolongada por atrapamiento del compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

- 5 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que sea sólida a temperatura ambiente pero líquida a temperatura corporal y, por lo tanto, se funda en el recto o la cavidad vaginal y libere el compuesto activo.

- 10 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerilo, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tamponantes.

- 20 También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y carcasas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el principio o principios activos solamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

- 25 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha señalado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y carcasas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de control de la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de preparación de comprimidos y otros adyuvantes de la preparación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el principio o principios activos solamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones de embebimiento que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

- 35 Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalaciones o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda requerirse. También se contempla que la formulación oftálmica, gotas óticas y colirios se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse por disolución o dispensación del compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel. Además de los compuestos de la presente invención, también pueden emplearse derivados farmacéuticamente aceptables o profármacos de los compuestos de la presente invención en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados anteriormente.

- 45 Un "derivado farmacéuticamente aceptable o profármaco" significa cualquier éster, sal de un éster u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que, tras su administración a un destinatario, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito inhibitoriamente activo o resto del mismo. Los derivados o profármacos particularmente favorecidos son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención cuando dichos compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más

fácilmente en la sangre) o los que aumentan la administración del compuesto precursor a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) respecto a la especie precursora.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación, ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales de metales y ésteres de sulfonato.

- 5 Los vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, agentes de intercambio iónico, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

- 10 Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverización para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, técnicas de inyección o infusión subcutáneas o intravenosas, intramusculares, intraarticulares, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intrahepáticas, intralesionales e intracraneales. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

- 15 Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite blando no volátil incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son aceites naturales farmacéuticamente aceptables tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas o de otro tipo farmacéuticamente aceptables también pueden usarse con el fin de la formulación.

- 20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos usados comúnmente incluyen, pero sin limitación, lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, saporíferos o colorantes.

- 25 Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

- 30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, de la piel o del tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos.

- 35 La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches tópicamente transdérmicos.

- 40 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos

adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

5 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril de pH ajustado o, preferentemente, como soluciones en solución salina isotónica estéril de pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse por aerosol nasal o por inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina que emplean alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales. La cantidad de inhibidor de proteína quinasa que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una sola forma farmacéutica variará dependiendo del huésped tratado, y del modo de administración particular. Preferentemente, las composiciones deberían formularse de modo que pueda administrarse una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que reciba estas composiciones.

15 También debería entenderse que una dosificación y una pauta de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado general, sexo, dieta, momento de administración, velocidad de excreción, combinación farmacológica, y del juicio del médico que le trate y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de inhibidor también dependerá del compuesto particular en la composición.

20 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección mediada por proteína quinasa (en algunas realizaciones, una afección mediada por PLK), que comprende la etapa de administrar a un paciente una de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un ser humano.

25 Preferentemente, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección seleccionada de cánceres tales como cánceres de la mama, colon, próstata, piel, páncreas, cerebro, tracto genitourinario, sistema linfático, estómago, laringe y pulmón, incluyendo adenocarcinoma pulmonar y cáncer pulmonar microcítico; ictus, diabetes, mieloma, hepatomegalia, cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística y enfermedad vírica, o cualquier enfermedad específica descrita anteriormente.

Otro aspecto de la invención es proporcionar compuestos o composiciones para su uso en la inhibición de la actividad proteína quinasa en un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto.

35 Dependiendo de las condiciones mediadas por proteína quinasa particulares a tratar o prevenir, pueden administrarse fármacos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir esa afección junto con los inhibidores de la presente invención. Por ejemplo, pueden combinarse agentes quimioterápicos u otros agentes antiproliferativos con los inhibidores de proteínas quinasas de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas.

40 Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte una pauta de dosificación múltiple, del compuesto o composición que contiene inhibidor de proteína quinasa. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una sola forma farmacéutica, mezclados junto con el inhibidor de proteína quinasa en una sola composición.

En algunas realizaciones, dicho inhibidor de proteína quinasa es un inhibidor de quinasa PLK. En otras realizaciones, dicho inhibidor de proteína quinasa es un inhibidor de quinasa PLK1.

45 La presente invención también puede usarse en procedimientos distintos de los que implican su administración a un paciente.

50 Un aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de proteína quinasa en una muestra biológica, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, significa una muestra *in vitro* o *ex vivo* incluyendo, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

55 La inhibición de la actividad de proteína quinasa en una muestra biológica es útil para una diversidad de fines que conoce un experto en la materia. Los ejemplos de dichos fines incluyen, pero sin limitación, transfusión sanguínea, trasplante de órganos y almacenamiento de especímenes biológicos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al estudio de proteínas quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por dichas proteínas quinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de proteínas quinasas. Los ejemplos de dichos usos incluyen, pero sin limitación, ensayos biológicos tales como ensayos enzimáticos y ensayos basados en células.

- 5 En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse por procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Esos compuestos pueden analizarse por procedimientos conocidos, incluyendo, pero sin limitación, CLEM (cromatografía líquida, espectrometría de masas) y RMN (resonancia magnética nuclear). Los compuestos de la presente invención también pueden ensayarse de acuerdo con estos ejemplos.

10 La presente invención también incluye condiciones conocidas para los expertos en la materia para la fabricación, análisis y ensayo de los compuestos de la presente invención.

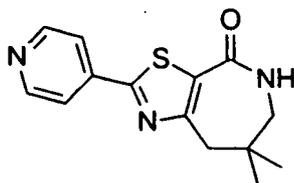
Como se usa en el presente documento, el término "Tr (min)" se refiere al tiempo de retención de HPLC, en minutos, asociado con el compuesto. Es el siguiente a menos que se indique otra cosa, el procedimiento de HPLC utilizado para obtener el tiempo de retención indicado:

- 15 Columna: columna ACE C8, 4,6 x 150 mm  
 Gradiente: acetonitrilo al 0-100% + metanol 60:40 (Tris fosfato 20 mM)  
 Caudal: 1,5 ml/minuto  
 Detección: 225 nm

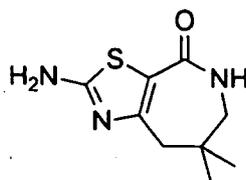
20 Se analizaron muestras mediante espec. de masas en un espectrómetro de masas MicroMass Quattro Micro que funcionaba en modo EM sencillo con ionización por electronebulización. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando cromatografía.

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker DPX 400. Los siguientes compuestos de Fórmula (I) se prepararon y se analizaron como se indica a continuación.

**Ejemplo 1: 5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetil-2-(piridin4-il)tiазolo[5,4-c]azepin4-ona (1-1).**

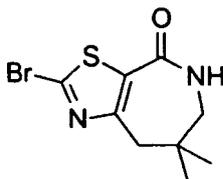


25 Etapa 1: 2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetiltiazolo[5,4-c]azepin-4-ona.



30 Se preparó de acuerdo con Bogatskii A.V., Physicochemical Institute, Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Odessa 270080. Traducido de Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii, N° 2, pág. 277, 1989. El compuesto del título se aisló en forma de un polvo de color crema (3,78 g, rendimiento del 73%); <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 1,0 (6H, s), 2,6 (2H, s), 2,9 (2H, d), 7,3 (2H, s a), 7,5-7,6 (1H, t a); CL/EM M+1 (obs.) 212,3; CL/EM M-1 (obs.) 210,4.

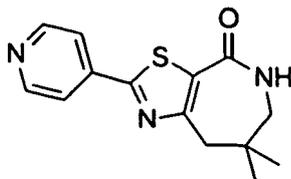
Etapa 2: 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetiltiazolo[5,4-c]azepin-4-ona.



35 Se suspendieron/disolvieron CuBr<sub>2</sub> (4,76 g, 21,30 mmol, 1,2equiv.) y nitrito de t-butilo (3,05 g, 3,5 ml, 26,62 mmol, pureza 90%, 1,5 equiv.) en CH<sub>3</sub>CN seco (100 ml) y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadió lentamente en porciones 2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetiltiazolo[5,4-c]azepin-4-ona (3,75 g, 17,75 mmol, 1 equiv.) durante ~17 minutos. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante ~2 minutos, a temperatura ambiente durante ~30 minutos

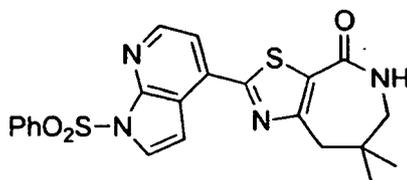
y a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar CH<sub>3</sub>CN, se redisolvió en EtOAc/salmuera y se filtró a través de celite. El filtrado se repartió y el extracto acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 50%/hexanos) dio 4,02 g de un sólido de color naranja brillante. Éste se trituro con pentano/Et<sub>2</sub>O y el sólido recogido se lavó con más cantidad de pentano (3 x 10 ml). El secado a alto vacío, a 50 °C durante una noche, dio 3,65 g de un polvo de color naranja pálido (rendimiento del 75%); <sup>1</sup>H (DMSO) 1,0 (6H, s), 2,9 (2H, s), 3,0 (2H, d), 8,3 (m a); CL/EM M+1 (obs.) 277,1; CL/EM M-1 (obs.) 275,4

**Etapa 3: 5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetil-2-(piridin-4-il)tiазolo[5,4-c]azepin-4-ona (I-1).**



Se suspendieron/disolvieron 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetiltiazolo[5,4-c]azepin-4-ona (200 mg, 1,0 equiv.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (224 mg, 1,5 equiv.), Pd(DBA)<sub>2</sub> (42 mg, 0,1 equiv.) y carbonato sódico (ac. 2 M, 1090 µl, 3,0 equiv.) en dioxano (4 ml). El sistema se desgasificó usando ciclos de vacío/N<sub>2</sub> tres veces. Después, se añadió P(<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> (42 mg, 0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H<sub>2</sub>O y se filtró a través de celite, que se lavó abundantemente con EtOAc/H<sub>2</sub>O. El filtrado se repartió y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 x 20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (MeOH al 5%/EtOAc al 95%, seguido de recristalización en EtOAc/hexanos dio el compuesto del título que se aisló en forma de un polvo de color pardo (19,6 mg, rendimiento del 10%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) 1,0 (6H, s), 3,0 (4H, m), 7,7-7,8 (2H, d), 8,3 (1H, m a), 8,7-8,8 (2H, d); CL/EM M+1 (obs.) 274,60; CL/EM M-1 (obs.) 272,80.

**Ejemplo 2: N-benceno sulfonil 5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiазolo[5,4-c]azepin-4-ona (I-2).**



**Etapa 1: N-Bencenosulfonil-4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina**



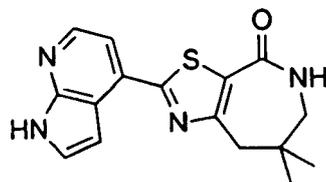
Se disolvió 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1 g, 1 equiv.) en THF seco y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió en porciones NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 305 mg, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 45 minutos y se añadió lentamente gota a gota cloruro de benceno sulfonilo (1,076 g, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 75 minutos más y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió en EtOAc/NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en columna (EtOAc al 20%/hexanos al 80%), seguido de recristalización en EtOAc/hexanos. El producto se filtró y después se lavó con pentano, obteniendo el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,24 g, rendimiento del 73%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 6,8(1H, d), 7,6-7,66 (3H, m), 7,72-7,76 (1H, m), 8,0 (1H, d), 8,1 (2H, m), 8,24-8,26 (1H, m); CL/EM M+1; (obs.) 339,1; CL/EM M-1 (obs.) 337,1.

**Etapa 2: N-bencenosulfonil 5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetil-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona (1-2).**



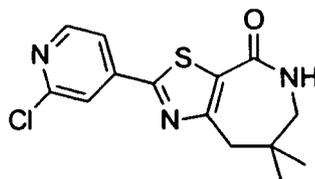
Se disolvió 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetiltiazolo[5,4-c]azepin-4-ona (200 mg, 1,33 equiv.) en THF seco (3 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió en una porción NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 35 mg, 1,6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, a temperatura ambiente durante 15 minutos y a 45 °C durante 10 minutos. La solución resultante se enfrió a -78 °C y se añadió lentamente gota a gota BuLi (2,5 M en hexanos, 377 µl, 1,73 equiv.). La mezcla de reacción a -78 °C durante 15 minutos. Se añadió ZnCl<sub>2</sub> (134 mg, 1,8 equiv.) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (7 mg, 0,01 equiv.), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (X-PHOS, 14 mg, 0,04 equiv.) y N-bencenosulfonil-4-bromo-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (184 mg, 1,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc/NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo en EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en columna (EtOAc al 90%/10% hexanos), seguida de titulación en Et<sub>2</sub>O. Después, el precipitado se lavó con pentano. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo claro (51,5 mg, rendimiento del 21%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 1,0 (6H, s), 3,0 (4H, m), 7,4 (1H, d), 7,64 (2H, m), 7,74 (1H, m), 7,8 (1H, m), 8,1 (3H, m), 8,36 (1H, m a), 8,5 (1H, m); CL/EM M+1; (obs.) 453,2; CL/EM M-1 (obs.) 451,2.

**Ejemplo 3: 5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetil-2-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)tiazolo[5,4-*c*]azepin-4-ona (1-3).**



Se suspendió/disolvió N-bencenosulfonil-5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetil-2-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)tiazolo[5,4-*c*]azepin-4-ona (Ejemplo 2) (79 mg, 1,0 equiv.) en EtOH (4,5 ml) y se añadió NaOH (15% en peso, 0,5 ml, ≈ 11 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. La mezcla se repartió entre EtOAc/NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo en EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH al 15% en peso (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en columna (MeOH al 5%/DCM al 95%), seguido de titulación en Et<sub>2</sub>O. Después, el precipitado se lavó con pentano. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido de color mandarina (27,8 mg, rendimiento del 52%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) 1,1 (6H, s), 3,0 (4H, m), 7,0 (1H, m), 7,6 (1H, m), 7,7 (1H, m), 8,3 (2H, m), 12,1 (1H, s a); CL/EM M+1 (obs.) 313,20; CL/EM M-1 (obs.) 311,40.

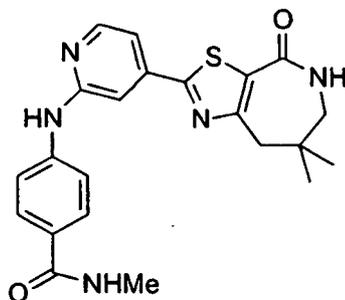
**Ejemplo 4: 2-(2-cloropiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetiltiazolo[5,4-*c*]azepin-4-ona (1-4)**



Se suspendieron/disolvieron 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-6,6-dimetiltiazolo[5,4-*c*]azepin-4-ona (200 mg, 1,0 equiv.), ácido 2-cloropiridin-4-borónico (126 mg, 1,1 equiv.), Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (27 mg, 0,04 equiv.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (341 mg, 2,2 equiv.), en H<sub>2</sub>O/dioxano (0,5 ml/ 2,5 ml) y se desgasificaron (5 x ciclos de vacío/N<sub>2</sub>). Después, se añadió triciclohexilfosfina (20 mg, 0,1 equiv.) y la mezcla de reacción estuvo a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc/H<sub>2</sub>O y después se filtró a través de celite. La fase acuosa se diluyó con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en columna (EtOAc al 100%), seguida de titulación en Et<sub>2</sub>O.

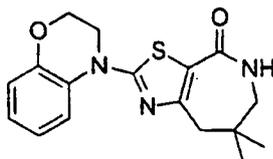
Después, el precipitado se lavó con pentano. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (74,1 mg, rendimiento del 33%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) 1,0 (6H, s), 3,0 (4H, m), 7,9 (1H, m), 8,0 (1H, s), 8,8 (1H, m a), 9,1 (1H, m); CL/EM M+1; (obs.) 308,1; CL/EM M-1 (obs.) 306,3.

5 **Ejemplo 5: 4-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetil-4-oxo-4H-tiazolo[5,4-c]azepin-2-il)piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (I-5)**



10 Se suspendieron/disolvieron 2-(2-cloropiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetiltiazolo[5,4-c]azepin-4-ona (70 mg, 1,0 equiv.), 4-amino-N-metil-benzamida (41 mg, 1,2 equiv.), NaOtBu (61 mg, 2,8 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0,1 equiv.) en tolueno seco y se desgasificaron (5 x ciclos de vacío/N<sub>2</sub>). Después, se añadió 2-di-terc-butilfosfino)bifenilo (143 mg, 0,2 equiv.). Después, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante una noche. Se añadieron una porción adicional de NaOtBu (61 mg, 2,8 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0,1 equiv.) y 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (14 mg, 0,2 equiv.), seguido de dioxano seco (0,5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc/MeOH (3:1)/NH<sub>4</sub>Cl y después se extrajo en EtOAc/MeOH (3:1) (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en columna (MeOH al 10%/DCM al 90%) para obtener el compuesto del título en forma de un polvo amarillo brillante (18,6 mg, rendimiento del 19%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) 1,0 (6H, s), 2,8 (3H, d), 3,0 (2H, s), 3,0 (2H, m), 7,3 (1H, m), 7,5 (1H, s), 7,8 (4H, s), 8,2 (1H, m), 8,3 (2H, m), 9,6 (1H, s); CL/EM M+1 (obs.) 422,20; CL/EM M-1 (obs.) 420,30.

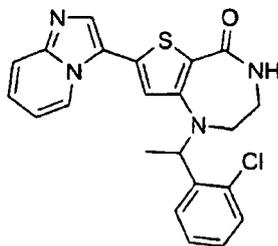
20 **Ejemplo 6: 5,6,7,8-tetrahidro-2-(2-dihidrobenczo[b][1,4]oxazin-4-il)-7,7-dimetiltiazolo[5,4-c]azepin-4-ona (I-6)**  
(Referencia)



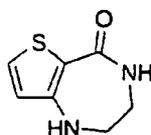
25 Se suspendieron/disolvieron 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetiltiazolo[5,4-c]azepin-4-ona (200 mg, 1 equiv.), 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (118 mg, 1,2 equiv.), NaOtBu (196 mg, 2,8 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 mg, 0,04 equiv.), en tolueno seco (3 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (5 x ciclos vacío/N<sub>2</sub>). Se añadió 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (18 mg, 0,08 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se repartió entre en EtOAc/NH<sub>4</sub>Cl sat. ac., se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en columna (EtOAc/hexanos 70/30), titulación con éter seguido de filtración. Después, el producto se lavó con éter, pentano y se secó al vacío a 50 °C durante una noche. Se aisló 5,6,7,8-tetrahidro-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxazin-4-il)-7,7-dimetiltiazolo[5,4-c]azepin-4-ona en forma de un polvo de color amarillo claro con un rendimiento del 22%; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 1,0 (6H, s), 2,8 (2H, 2), 2,9-3,0 (2H, d), 4,0 (2H, m), 4,3 (2H, m), 6,9-7,0 (2H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,8-7,9 (1H, m a), 8,0-8,1 (1H, d); CL/EM M+1 (obs.) 330,20; CL/EM M-1 (obs.) 328,50.

35

**Ejemplo 7: 1-[1-(2-Cloro-fenil)-etil]-7-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-tieno[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona (I-7).**



**Etapa 1: 1,2,3,4-tetrahidro-tieno[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona.**



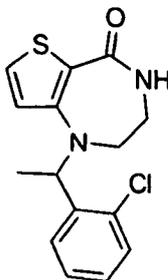
5

El compuesto del título, 1,2,3,4-tetrahidro-tieno[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona, se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en el documento WO 2000/64904.

El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color beige (2,52 g, 15,0 mmol, 56%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 3,22-3,25 (2H, m), 3,28-3,31 (4H, m), 6,48 (1H, d), 7,01-7,05 (1H, m), 7,42 (1H, d), 7,53-7,56 (1H, m); CL/EM M+1 (obs.) 169,0, CL/EM M-1 (obs.) 167,1.

10

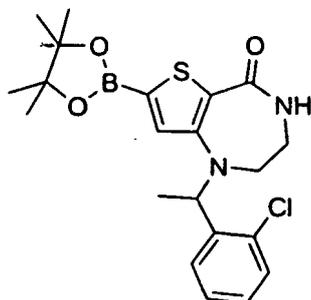
**Etapa 2: 1-[1-(2-Cloro-fenil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-tieno[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona.**



15

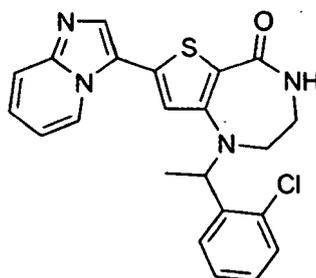
Se disolvieron 1-(2-cloro-fenil)-etanol (1,0 g, 6,39 mmol, 3,6 equiv.) y Et<sub>3</sub>N (1,16 ml, 8,30 mmol, 4,7 equiv.) en DCM anhidro (20 ml) y se enfriaron a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones MsCl (645 µl, 8,30 mmol, 4,7 equiv.). Después de 3,5 horas, la reacción se vertió en HCl 1 M (20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en dioxano (6 ml), se añadió en porciones 1,2,3,4-tetrahidro-tieno[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona (300 mg, 1,78 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (columna ISCOTM Companion®, 40 g, MeOH del 0 al 10%/DCM) dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (178 mg, 0,06 mmol, 33%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 1,50 (3H, d), 2,92-2,99 (1H, m), 3,13 (1H, m), 3,20-3,25 (2H, m), 5,32 (1H, dd), 6,91 (1H, d), 7,25-7,35 (2H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 7,58 (1H, d), 7,61-7,63 (1H, m); CL/EM M+1 (obs.) 307,0.

20

**Etapa 3: 1-[1-(2-Cloro-fenil)-etil]-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-tieno[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona.**

5 Se disolvió HN(i-Pr)<sub>2</sub> (246 µl, 1,74 mmol, 3,0 equiv.) en THF anhidro (10 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota BuLi 2,5 M en hexanos (700 µl, 1,74 mmol, 3,0 equiv.) y la reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos, después se calentó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a -78 °C y 1-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-tieno[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona (178 mg, 0,58 mmol, 1,0 equiv.) se añadió gota a gota en THF anhidro (5 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolano (355 µl, 1,74 mmol, 3,0 equiv.) en THF anhidro (5 ml) y la reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió HCl 1 M (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El aceite de color amarillo obtenido se usó sin purificación adicional; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 1,28 (12H, s), 1,51 (3H, d), 2,93-2,99 (1H, m), 3,03-3,13 (2H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 5,32 (1H, dd), 6,19 (1H, s a), 7,20-7,28 (3H, m), 7,33-7,36 (2H, m); CL/EM M+1 (obs.) 433,4.

15 **Etapa 4: 1-[1-(2-Cloro-fenil)-etil]-7-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-tieno[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona (I-7).**



20 Se disolvieron 1-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-tieno[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona (251 mg, 0,58 mmol, 1,3 equiv.), 3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina (109 mg, 0,45 mmol, 1,0 equiv.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (52 mg, 0,045 mmol, 0,1 equiv.) en tolueno (1,6 ml) y EtOH (0,4 ml). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,45 ml, 0,89 mmol, 2,0 equiv.) y la reacción se calentó a 140 °C durante 15 minutos en condiciones de microondas. Se añadieron agua (10 ml) y EtOAc (15 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (66 mg, 0,16 mmol, 35%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 1,57 (3H, d), 2,92-3,00 (1H, m), 3,10-3,18 (1H, m), 3,29-3,33 (2H, m), 5,51 (1H, c), 7,12 (1H, t), 7,36-7,46 (4H, m), 7,52 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,69-7,75 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,62 (1H, d); CL/EM M+1 (obs.) 423,1, CL/EM M-1 (obs.) 421,3.

**Ejemplo 8: Ensayos de PLK**

30 Los compuestos de la presente invención se evalúan como inhibidores de la quinasa PLK humana usando los ensayos siguientes.

**Ensayo de inhibición de PLK1:**

35 Los compuestos se exploraron para determinar su capacidad para inhibir PLK1 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 25 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM y DTT 1 mM. Las concentraciones de sustrato finales eran de [<sup>γ</sup>-33P]ATP 50 µM (136 mCi 33P ATP/mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech/Sigma Chemicals) y péptido 10 µM (proteína SAM68 Δ332-443). Los ensayos se llevaron a cabo a 25°C en presencia de PLK1 15 nM (A20-K338). Se preparó una solución madre de tampón de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción del ATP y el compuesto de

ensayo de interés. Se pusieron 30 µl de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 2 µl de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (partiendo típicamente de una concentración final de 10 µM con diluciones seriadas de dos veces) por duplicado (concentración final de DMSO del 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inició por adición de 8 µl de [ $\gamma$ -33P]ATP (concentración final 50 µM).

La reacción se detuvo después de 60 minutos por adición de 100 µl de ácido fosfórico 0,14 M. Una placa MultiScreen de 96 pocillos con filtro de fosfofocelulosa (Millipore, N° Cat MAPHN0B50.) se pretrató con 100 µl de ácido fosfórico 0,2 M antes de la adición de 125 µl de la mezcla de ensayo detenida. La placa se lavó cuatro veces con 200 µl de ácido fosfórico 0,2 M cada vez. Después del secado, se añadieron 100 µl de cóctel de centelleo líquido "SuperMix" Optiphase (Perkin Elmer) al pocillo antes del recuento por centelleo (Contador de Centelleo Micribeta Líquido 1450, Wallac).

Después de eliminar los valores medios del fondo para todos los puntos de datos, se calcularon los datos de  $K_i$ (ap) a partir de un análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad iniciales usando el paquete de programas informáticos Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, Estados Unidos).

#### **Ensayo de inhibición de PLK1:**

Los compuestos se exploraron para determinar su capacidad para inhibir PLK1 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 25 mM (pH 7,5),  $MgCl_2$  10 mM, BSA al 0,1% y DTT 2 mM. Las concentraciones de sustrato finales eran de [ $\gamma$ -33P]ATP 100 µM (115 mCi 33P ATP/mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech/Sigma Chemicals) y péptido 300 µM (KKKISDELMDATFADQEAK) (SEC ID N°:

1). Los ensayos se llevaron a cabo a 25°C en presencia de PLK1 25 nM. Se preparó una solución madre de tampón de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción del ATP y del compuesto de ensayo de interés. Se pusieron 30 µl de la solución madre en una placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 2 µl de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (partiendo típicamente de una concentración final de 10 µM con diluciones seriadas de dos veces) por duplicado (concentración final de DMSO del 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inició por adición de 8 µl de [ $\gamma$ -33P]ATP (concentración final 100 µM).

La reacción se detuvo después de 90 minutos por adición de 100 µl de ácido fosfórico 0,14 M. Se pretrató una placa MultiScreen de 96 pocillos con filtro de fosfofocelulosa (Millipore, N° Cat. MAPHN0B50) con 100 µl de ácido fosfórico 0,2 M antes de la adición de 125 µl de la mezcla de ensayo detenida. La placa se lavó cuatro veces con 200 µl de ácido fosfórico 0,2 M cada vez. Después del secado, se añadieron 100 µl de cóctel de centelleo líquido "SuperMix" Optiphase (Perkin Elmer) al pocillo antes del recuento por centelleo (Contador de Centelleo Microbeta Liquid 1450, Wallac).

Después de eliminar los valores medios del fondo para todos los puntos de datos, se calcularon los datos de  $K_i$ (ap) a partir de un análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad iniciales usando el paquete de programas informáticos Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, Estados Unidos).

#### **Ensayo de inhibición de PLK2:**

Los compuestos se exploraron para determinar su capacidad para inhibir PLK2 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 25 mM (pH 7,5),  $MgCl_2$  10 mM, BSA al 0,1% y DTT 2 mM. Las concentraciones de sustrato finales eran de [ $\gamma$ -33P]ATP 200 µM (57 mCi 33P ATP/mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech/Sigma Chemicals) y péptido 300 µM (KKKISDELMDATFADQEAK) (SEC ID N°:

1). Los ensayos se llevaron a cabo a 25°C en presencia de PLK2 25 nM. Se preparó una solución madre de tampón de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción del ATP y del compuesto de ensayo de interés. Se pusieron 30 µl de la solución madre en una placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 2 µl de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (partiendo típicamente de una concentración final de 10 µM con diluciones seriadas de dos veces) por duplicado (concentración final de DMSO del 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inició por adición de 8 µl de [ $\gamma$ -33P]ATP (concentración final 200 µM).

La reacción se detuvo después de 90 minutos por adición de 100 µl de ácido fosfórico 0,14 M. Se pretrató una placa MultiScreen de 96 pocillos con filtro de fosfofocelulosa (Millipore, N° Cat. MAPHN0B50) con 100 µl de ácido fosfórico 0,2 M antes de la adición de 125 µl de la mezcla de ensayo detenida. La placa se lavó cuatro veces con 200 µl de ácido fosfórico 0,2 M cada vez. Después del secado, se añadieron 100 µl de cóctel de centelleo líquido "SuperMix" Optiphase (Perkin Elmer) al pocillo antes del recuento por centelleo (Contador de Centelleo Microbeta Liquid 1450, Wallac).

Después de eliminar los valores medios del fondo para todos los puntos de datos, se calcularon los datos de  $K_i(\text{ap})$  a partir de un análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad iniciales usando el paquete de programas informáticos Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, Estados Unidos).

#### 5 **Ensayo de inhibición de PLK3:**

Los compuestos se exploraron para determinar su capacidad para inhibir PLK3 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 25 mM (pH 7,5),  $\text{MgCl}_2$  10 mM y DTT 1 mM. Las concentraciones de sustrato finales eran de  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$  75  $\mu\text{M}$  (60 mCi 33P ATP/mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech/Sigma Chemicals) y péptido 10  $\mu\text{M}$  (proteína SAM68  $\Delta$ 332-443). Los ensayos se llevaron a cabo a 25°C en presencia de PLK3 5 nM (S38-A340). Se preparó una solución madre de tampón de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción del ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se pusieron 30  $\mu\text{l}$  de la solución madre en una placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 2  $\mu\text{l}$  de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (partiendo típicamente de una concentración final de 10  $\mu\text{M}$  con diluciones seriadas de dos veces) por duplicado (concentración final de DMSO del 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inició por adición de 8  $\mu\text{l}$  de  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$  (concentración final 75  $\mu\text{M}$ ).

La reacción se detuvo después de 60 minutos por adición de 100  $\mu\text{l}$  de ácido fosfórico 0,14 M. Se pretrató una placa MultiScreen de 96 pocillos con filtro de fosfocelulosa (Millipore, N° Cat. MAPHN0B50) con 100  $\mu\text{l}$  de ácido fosfórico 0,2 M antes de la adición de 125  $\mu\text{l}$  de la mezcla de ensayo detenida. La placa se lavó cuatro veces con 200  $\mu\text{l}$  de ácido fosfórico 0,2 M cada vez. Después del secado, se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de cóctel de centelleo líquido "SuperMix" Optiphase (Perkin Elmer) al pocillo antes del recuento por centelleo (Contador de Centelleo Microbeta Liquid 1450, Wallac).

Después de eliminar los valores medios del fondo para todos los puntos de datos, se calcularon los datos de  $K_i(\text{ap})$  a partir de un análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad iniciales usando el paquete de programas informáticos Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, Estados Unidos).

#### **Ensayo de inhibición de PLK4:**

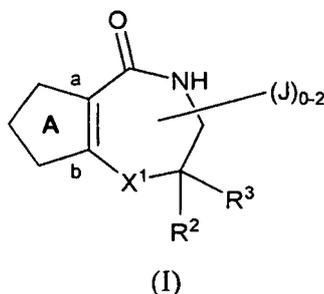
Los compuestos se exploraron para determinar su capacidad para inhibir PLK4 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de MOPS 8 mM (pH 7,5),  $\text{MgCl}_2$  10 mM, BSA al 0,1% y DTT 2 mM. Las concentraciones de sustrato finales eran de  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$  15  $\mu\text{M}$  (227 mCi 33P ATP/mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech/Sigma Chemicals) y péptido 300  $\mu\text{M}$  (KKKCMDATFADQ) (SEC ID N°: 2). Los ensayos se llevaron a cabo a 25°C en presencia de PLK4 25 nM. Se preparó una solución madre de tampón de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción del ATP y del compuesto de ensayo de interés. Se pusieron 30  $\mu\text{l}$  de la solución madre en una placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 2  $\mu\text{l}$  de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (partiendo típicamente de una concentración final de 10  $\mu\text{M}$  con diluciones seriadas de dos veces) por duplicado (concentración final de DMSO del 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inició por adición de 8  $\mu\text{l}$  de  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$  (concentración final 15  $\mu\text{M}$ ).

La reacción se detuvo después de 180 minutos por adición de 100  $\mu\text{l}$  de ácido fosfórico 0,14 M. Se pretrató una placa MultiScreen de 96 pocillos con filtro de fosfocelulosa (Millipore, N° Cat. MAPHN0B50) con 100  $\mu\text{l}$  de ácido fosfórico 0,2 M antes de la adición de 125  $\mu\text{l}$  de la mezcla de ensayo detenida. La placa se lavó cuatro veces con 200  $\mu\text{l}$  de ácido fosfórico 0,2 M cada vez. Después del secado, se añaden 100  $\mu\text{l}$  de cóctel de centelleo líquido "SuperMix" Optiphase (Perkin Elmer) al pocillo antes del recuento por centelleo (Contador de Centelleo Microbeta Liquid 1450, Wallac).

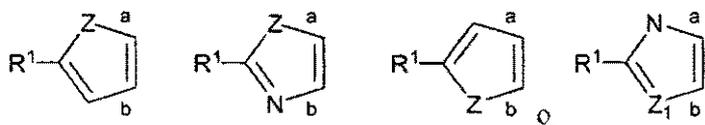
Después de eliminar los valores medios del fondo para todos los puntos de datos, se calcularon los datos de  $K_i(\text{ap})$  a partir de un análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad iniciales usando el paquete de programas informáticos Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, Estados Unidos).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que el Anillo A es



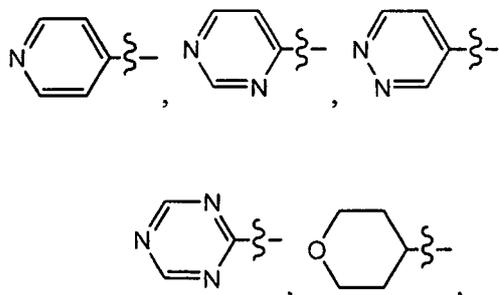
en el que cada átomo de carbono sustituible en el Anillo A está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cada uno de los alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos J<sup>A</sup>;

Z es S, -NQ- o O;

Z<sub>1</sub> es N;

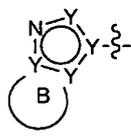
X<sup>1</sup> es O, -NR<sup>5</sup>-, S o -CR<sup>5</sup>R<sup>5i</sup>-;

R<sup>1</sup> es un anillo de 6 miembros seleccionado entre



y está opcionalmente condensado con el Anillo B;

o R<sup>1</sup> es



R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>5</sup>;

Cada Y es independientemente C o N;

El Anillo B es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 3 a 8 miembros, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

Cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 3 a 8 miembros, que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 8 a 12 miembros, que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están opcionalmente sustituidos con 0 a 5 grupos J<sup>2</sup> y 0 a 5 grupos J<sup>3</sup>, respectivamente; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, teniendo el anillo de 0 a 2 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando el anillo opcionalmente sustituido con 0 a 5 grupos J<sup>23</sup>;

Cada uno de R<sup>5</sup> o R<sup>5i</sup> es independientemente H, T<sup>1</sup>, Q o -T<sup>1</sup>-Q;

Cada T<sup>1</sup> es independientemente un grupo alifático C<sub>1-6</sub> en el que hasta tres unidades de metileno del grupo

alifático C<sub>1-6</sub> está opcionalmente reemplazado con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-; y cada T<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 0 a 2 grupos J<sup>T</sup>;

5 Cada Q es independientemente H, alifático C<sub>1-6</sub>, un anillo monocíclico, aromático o no aromático, de 3 a 8 miembros, que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, N o S, o un sistema de anillos bicíclico, aromático o no aromático, de 8 a 12 miembros, que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, N o S; cada Q está opcionalmente sustituido con 0 a 5 grupos J<sup>Q</sup>;

10 Cada uno de J<sup>Q</sup>, J<sup>T</sup>, J<sup>2</sup>, J<sup>3</sup> y J<sup>23</sup> se selecciona independientemente entre H, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, halo(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>), heterociclo de 3-6 miembros, halo, NO<sub>2</sub>, CN o alifático C<sub>1-6</sub>, en el que hasta tres unidades de metileno del alifático C<sub>1-6</sub> están opcionalmente reemplazadas con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-;

15 Cada uno de J<sup>A</sup> o R<sup>J</sup> se selecciona independientemente entre H, halo, NO<sub>2</sub>, CN, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, halo(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>), heterociclo de 3 a 6 miembros, un anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo bicíclico aromático de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o alifático C<sub>1-6</sub>, en el que hasta tres unidades de metileno del alifático C<sub>1-6</sub> están opcionalmente reemplazadas con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-;

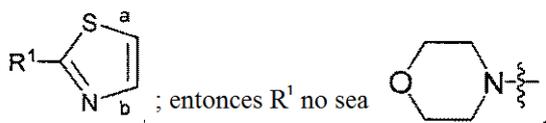
20 Cada R es independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir;

Cada J es independientemente halo, CN, NO<sub>2</sub>, alifático C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo, en las que cada uno de alifático C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>J</sup>, o

25 Dos grupos J, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3 a 8 miembros, teniendo el anillo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y estando el anillo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>J</sup>; o

30 Un grupo J y R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3 a 8 miembros, teniendo el anillo 1-4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y estando el anillo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>J</sup>;

con la condición de que cuando R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> sean ambos H o ambos metilo, X<sup>1</sup> sea CH<sub>2</sub> y el Anillo A sea

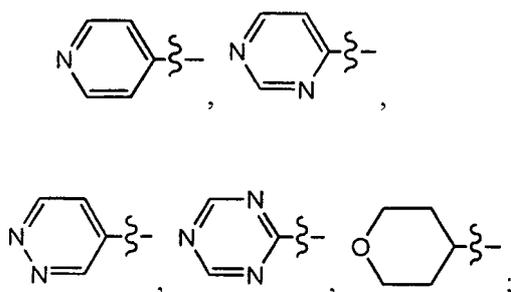


2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el Anillo A es

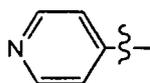


35 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que Z es S.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>1</sup> es

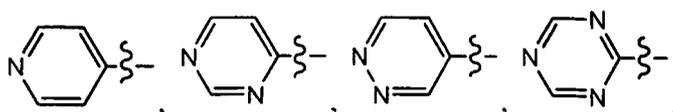


y está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>5</sup>, en particular, en el que R<sup>1</sup> es



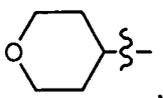
y está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>5</sup>.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>1</sup> es un anillo de seis miembros condensado con el Anillo B en el que el anillo de seis miembros es



5

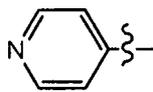
o



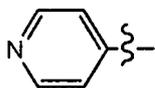
10

y el Anillo B es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 3 a 8 miembros, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando cada uno del anillo de 6 miembros y el Anillo B opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>5</sup>.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R<sup>1</sup> es



condensado con un heteroarilo de 5 a 6 miembros, estando el sistema de anillos condensados piridina-heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>5</sup>, en particular, en el que R<sup>1</sup> es



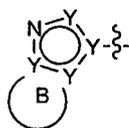
15

condensado con un anillo pirrol, estando el sistema de anillos condensados piridina-pirrol opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>5</sup>.

7. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R<sup>1</sup> es una dihidrobenzoxazina opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos R<sup>5</sup>.

20

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>1</sup> es



en el que el anillo de 5 miembros condensado con el Anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>5</sup>.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X<sup>1</sup> es NR<sup>5</sup> y/o en el que R<sup>5</sup> es -T<sup>1</sup>-Q.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que T<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

25

11. El compuesto de la reivindicación 9, en el que Q es un anillo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, N y S; o un anillo bicíclico aromático de 9 a 10 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, N y S.

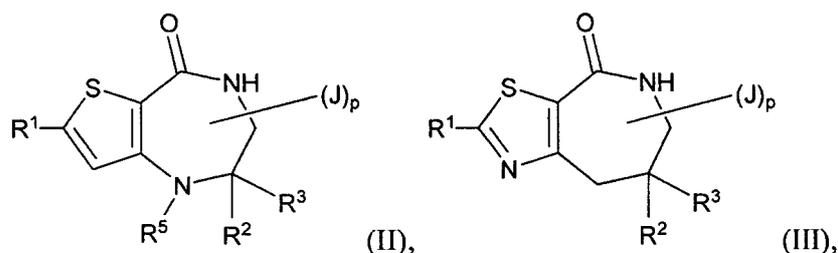
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X<sup>1</sup> es -CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>- y/o en el que ambos R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup>

son H.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-4}$  sin sustituir, o en el que  $R^2$  y  $R^3$  son ambos H.

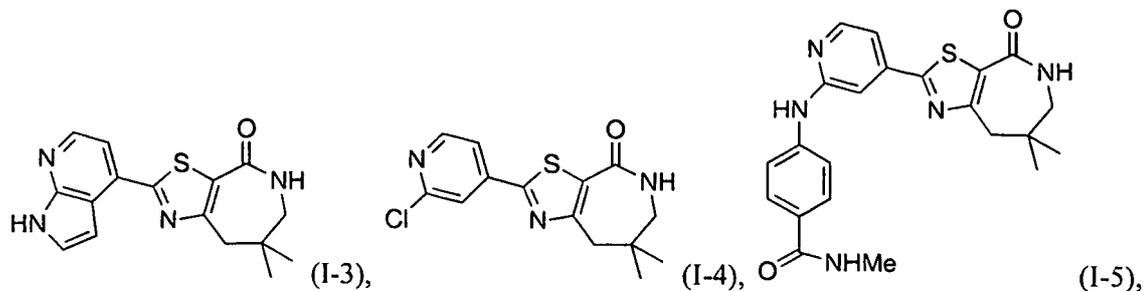
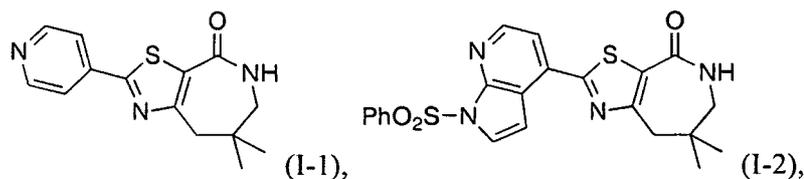
5 14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que uno de  $R^2$  y  $R^3$  es alquilo  $C_{1-4}$  o en el que ambos  $R^2$  y  $R^3$  son alquilo  $C_{1-4}$ .

15. El compuesto de la reivindicación 1, según se representa por la Fórmula (II) o por la Fórmula (III),



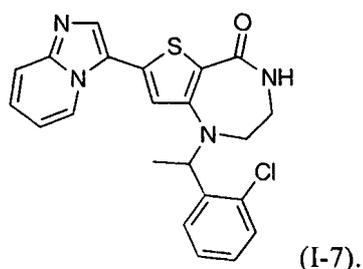
en las que p es 0, 1 ó 2.

16. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes:



10

o



17. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

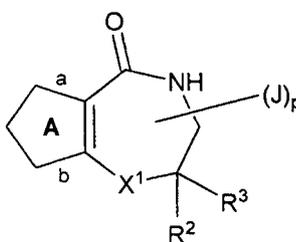
15 18. Uso de un compuesto de cualquiera de la reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de proteína quinasa, en particular para inhibir la actividad de PLK1, en un paciente.

19. Un procedimiento de inhibición de la actividad de proteína quinasa, en particular la actividad de PLK1, en una muestra biológica *in vitro*, que comprende poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

5 20. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno proliferativo, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune, un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunomediado, melanoma, mieloma, leucemia, linfoma, neuroblastoma o cáncer, en particular un cáncer seleccionado de colon, mama, gástrico, ovárico, cuello uterino, pulmón, sistema nervioso central (SNC), renal, próstata, vejiga o pancreático en un paciente.

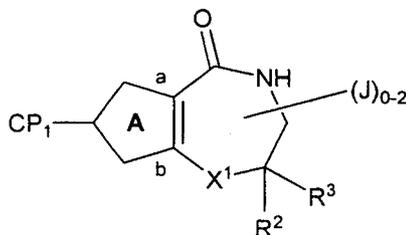
10 21. El uso de la reivindicación 20, en el que dicho medicamento comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado de un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar trastornos óseos destructivos, un agente para tratar una hepatopatía, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar la diabetes, o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia, en el que el agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se está tratando y se administra junto con dicha composición como una sola forma farmacéutica o por separado de dicha composición como parte de una forma farmacéutica múltiple.

22. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I):



(I)

20 que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (B) con un compuesto de fórmula R<sup>1</sup>-CP<sup>2</sup> en condiciones de acoplamiento adecuadas para formar un compuesto de Fórmula (I),



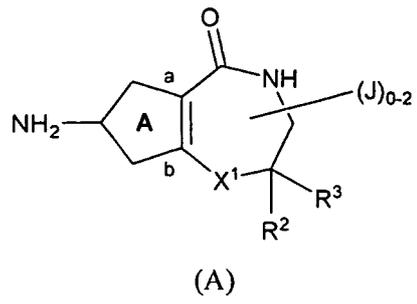
(B)

en el que

en la Fórmula (A), el Anillo A, X<sup>1</sup>, J, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24;

25 en la Fórmula (B), el Anillo A, X<sup>1</sup>, J, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido de acuerdo con la reivindicación 1 y CP<sup>1</sup> es una pareja de acoplamiento adecuada; y en el compuesto R<sup>1</sup>-CP<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> es como se ha definido de acuerdo con la reivindicación 1 y CP<sup>2</sup> es la pareja de acoplamiento adecuada para CP<sup>1</sup>.

23. El procedimiento de la reivindicación 22, que comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (A):



en condiciones de Sandmeyer para formar un compuesto de Fórmula (B).