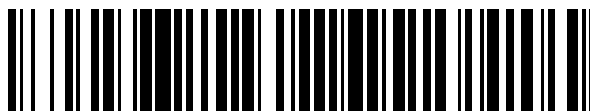


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 480**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08857078 .3**
96 Fecha de presentación: **08.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2231636**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **DERIVADOS PIRAZOL Y USO DE LOS MISMOS COMO INHIBIDORES DE QUINASAS
DEPENDIENTES DE CICLINA.**

30 Prioridad:
07.12.2007 US 12276

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.02.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH y
ASTEX THERAPEUTICS LTD.**

72 Inventor/es:
**BRAIN, Christopher Thomas;
CHO, Young Shin;
HOU, Ying y
SUNG, Moo**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 374 480 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

Derivados pirazol y uso de los mismos como inhibidores de quinasas dependientes de ciclina

Ha sido de gran ayuda la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos en años recientes mediante una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido el objeto de estudio extensivo es las proteínas quinasas.

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

En general, las proteínas quinasas median la señalización intracelular al afectar una transferencia fosforilo desde un trifosfato de nucleósido hasta una proteína receptora que está involucrada en una ruta de señalización. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores de activación/desactivación moleculares que pueden modular o regular la función biológica de la proteína objetivo. Estos eventos de fosforilación finalmente se activan en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y otros estímulos. Ejemplos de tales estímulos incluyen señales de estrés del medio ambiente y químico (por ejemplo, choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana, y H₂O₂), citoquinas (por ejemplo, interleuquina-1 (IL-1) y factor- α de necrosis de tumor (TNF- α)), y factores de crecimiento (por ejemplo, factor que estimula la colonia de macrófago de granulocito (GM-CSF), y factor de crecimiento de fibroblasto (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar una o más respuestas celulares que se relacionan con el crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción de músculo, metabolismo de glucosa, control de síntesis de proteína, y regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades se asocian con respuestas celulares anormales activadas por eventos mediados por la proteína quinasa como se describió anteriormente. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer, y enfermedades relacionadas con hormonas. De acuerdo con lo anterior, ha habido un esfuerzo considerable en la química medicinal para encontrar inhibidores de proteína quinasa que son efectivos como agentes terapéuticos.

El inicio, progresión, y terminación del ciclo celular de mamífero se regulan mediante diversos complejos de quinasa dependientes de ciclina (CDK), que son críticos para el crecimiento celular. Estos complejos comprenden por lo menos una subunidad catalítica (el CDK en sí mismo) y una subunidad reguladora (ciclina). Algunos de los complejos más importantes para la regulación del ciclo celular incluyen ciclina A (CDK1 también conocida como cdc2, y CDK2), ciclina B1-B3 (CDK1) y ciclina D1-D3 (CDK2, CDK4, CDK5, CDK6), ciclina E (CDK2). Cada uno de estos complejos está involucrado en una fase particular del ciclo celular. Sin embargo, no todos los miembros de la familia CDK están involucrados exclusivamente en el control del ciclo celular. Así los CDK 7, 8, y 9 están implicados en la regulación de la transcripción, y el CDK5 cumple una función en la función celular neuronal y secretora.

La actividad de los CDK se regula post-transduccionalmente, mediante asociaciones transitorias con otras proteínas, y mediante alteraciones de su localización intracelular. El desarrollo del tumor está estrechamente relacionado con la alteración y la desregulación de los CDK y sus reguladores, que sugiere que los inhibidores de los CDK pueden ser terapéuticos anti-neoplásicos útiles. De hecho, los resultados tempranos sugieren que las células transformadas y normales difieren en su requerimiento de, por ejemplo, ciclina A/CDK2 y que puede ser posible desarrollar agentes antineoplásicos novedosos desprovistos de toxicidad de anfitrion general observada con fármacos citoestáticos y citotóxicos convencionales. Aunque la inhibición de los CDK relacionados con el ciclo celular es claramente relevante en, por ejemplo, aplicaciones de oncología, este no puede ser el caso para la inhibición de los CDK que regulan la polimerasa de ARN. Por otra parte, la inhibición de la función T de CDK9/ciclina está recientemente ligada a la prevención de la replicación de VIH y el descubrimiento de la nueva biología CDK que continúa abriendo nuevas indicaciones terapéuticas para los inhibidores CDK (Sausville, E. A. Trends Molec. Med. 2002, 8, S32-S37).

La función de los CDK es fosforilar y así activar o desactivar ciertas proteínas, que incluyen por ejemplo proteínas retinoblastoma, láminas, histona H1, y componentes del huso mitótico. La etapa catalítica mediada por los CDK involucra una reacción desde fosfo-transferencia de ATP hasta el sustrato de la enzima macromolecular. Se ha

encontrado que diversos grupos de compuestos (revisados en por ejemplo Fischer, P. M. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2001, 4, 623-634) poseen propiedades antiproliferativas por virtud del antagonismo ATP específico de CDK.

5 En una mediación de nivel molecular de la actividad del complejo cdk/ciclina requiere una serie de eventos estimuladores y de fosforilación inhibitora, o de desfosforilación. La fosforilación Cdk se realiza mediante un grupo de quinasas activadoras de cdk (CAK) y/o quinasas tales como wee1, Myt1 y Mik1. La desfosforilación se realiza mediante fosfatasa tales como cdc25 (a & c), pp2a, o KAP.

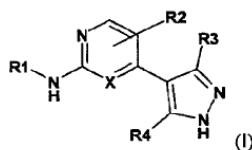
10 La actividad del complejo Cdk/ciclina se puede regular adicionalmente mediante las dos familias de inhibidores proteináceas celulares endógenos: la familia Kip/Cip, o la familia INK. Las proteínas INK unen específicamente el cdk4 y cdk6. Los p16ink4 (también conocidos como MTS1) son un gen supresor de tumor potencial que se muta, o elimina, en un gran número de cánceres principales. La familia Kip/Cip contiene proteínas tales como p21Cip1, Waf1, p27Kip1 y p57kip2. Como se discutió previamente se induce p21 mediante p53 y es capaz de inactivar los complejos de cdk2/ciclina (E/A) y cdk4/ciclina (D1/D2/D3). Típicamente los niveles de expresión de p27 se han observado en cánceres de mama, de colon y de próstata. Por el contrario se ha mostrado que la sobreexpresión de la ciclina E en tumores sólidos se correlaciona con pronóstico pobre del paciente. La sobreexpresión de la ciclina D1 se ha asociado con carcinomas esofágicos, de mama, de célula escamosa, y de pulmón no microcítico.

15 Las funciones principales de los cdk, y sus proteínas asociadas, en coordinar y dirigir el ciclo celular en las células proliferantes se ha descrito anteriormente. También se han descrito algunas de las rutas bioquímicas en las que los cdk cumplen una función clave. El desarrollo de monoterapias para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cánceres, utilizando terapéuticos dirigidos genéricamente a los cdk, o a los cdk específicos, es por lo tanto potencialmente altamente deseable. Los inhibidores Cdk posiblemente también se pueden utilizar para tratar otras afecciones tales como infecciones víricas, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades neuro-degenerativas, entre otras. También se pueden proporcionar terapéuticos dirigidos a Cdk que proporcionan beneficios clínicos en el tratamiento de las enfermedades previamente descritas cuando se utiliza con terapia de combinación con agentes terapéuticos existentes, o con nuevos agentes terapéuticos. Las terapias anti-neoplásicas dirigidas a Cdk pueden tener ventajas potenciales sobre muchos agentes antineoplásicos actuales ya que ellos no interactúan directamente con el ADN y por lo tanto deben reducir el riesgo de desarrollo de tumor secundario.

20 Así, subsiste una necesidad continua de encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. De acuerdo con lo anterior, existe una gran necesidad de desarrollar inhibidores de las proteínas quinasas, tales como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9.

30 Resumen de la Invención

Subsiste una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para los trastornos asociados con la proteína quinasa. También existe una necesidad de compuestos útiles en el tratamiento o prevención o alivio de uno o más síntomas de cáncer, rechazos de trasplante, y enfermedades autoinmunitarias. Adicionalmente, existe una necesidad de métodos para modular la actividad de las proteínas quinasas, tales como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9, utilizando los compuestos proporcionados aquí. En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde

40 R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₄, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆arilo C₆₋₁₄, alquil C₁₋₆cicloalquilo C₃₋₁₄, grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros alquilo C₁₋₆, grupo heteroarilo de 5-14 miembros alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆OR⁷, alquil C₁₋₆NR⁵R⁶, alcoxi C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄, alquil C₁₋₆CN, o alquil C₁₋₆C(O)OR⁷, que se puede sustituir o no sustituir con uno o más de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄, hidroxilo, alquilhalo C₁₋₆, alcoxihalo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄, C(O)OR⁸, CN, oxo, o NR⁹R¹⁰;

R² es H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxilo, o halo;

45 R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₄, o halo, que se puede sustituir o no sustituir;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-14} , un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, arilo C_{6-14} , $C(O)OR^{11}$, o $C(O)R^{11}$, que se puede sustituir o no sustituir;

X es N o CR^{12} en donde R^{11} y R^{12} son independientemente H, halógeno, o alquilo C_{1-6} .

5 En un aspecto de la invención, la proteína quinasa es una proteína tirosina quinasa. En una realización, la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste de abl, ATK, ber-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e- kit, c- met, c-src, CDK, cRaf, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, 25 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-Fikl, Hck, Her-2, Her-4, IGF- IR, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PANHER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, t'ell t'e2, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes, y Zap70. En otra realización, la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste de CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9. En todavía otra realización, la proteína quinasa es CDK4.

En otro aspecto de la invención, la proteína quinasa está en un cultivo celular. En todavía otro aspecto, la proteína quinasa está en un mamífero.

15 En otro aspecto, la invención proporciona una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I para uso en el tratamiento de un trastorno asociado con la proteína quinasa en un sujeto en necesidad del mismo. En una realización, la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste de CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, y CDK9. En una realización particular, la proteína quinasa es CDK4.

20 En otro aspecto, la invención proporciona una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I para uso en el tratamiento de un trastorno asociado con la quinasa serina treonina en un sujeto en necesidad del mismo. En una realización, el trastorno se selecciona del grupo que consiste de CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, y CDK9. En una realización particular, la proteína quinasa es CDK4.

En otra realización, el trastorno asociado con la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste de trastornos proliferativos de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso y cáncer.

25 En otra realización, el trastorno asociado con la proteína quinasa es cáncer. En todavía otra realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de mama, de estómago, de ovario, de colon, de pulmón, de cerebro, de laringe, del sistema linfático, del tracto genitourinario (que incluye vejiga y próstata), de ovario, gástrico, óseo, y cáncer pancreático.

30 En otra realización, el trastorno asociado con la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste de rechazo de trasplante de órgano, xeno trasplante, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, soriasis, diabetes Tipo 1 y complicaciones de diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos de tiroides autoinmunes, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer y leucemia.

35 En todavía otra realización, la enfermedad se selecciona de una respuesta inmune, una enfermedad autoinmune, una enfermedad neurodegenerativa, o una cáncer hematológico o sólido. En todavía otra realización, la enfermedad se selecciona de una reacción de hipersensibilidad tipo I o alérgica, asma, enfermedad de anfitrión versus injerto, artritis reumatoide, esclerosis amiotrófica lateral, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica Familiar, leucemia, o linfoma.

40 También pueden ser útiles los compuestos de la invención de acuerdo con la fórmula I para el tratamiento de una enfermedad autoinmune. La enfermedad autoinmune se puede seleccionar del grupo que consiste de anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune neonatal, purpura trombocitopénica idiopática, autoinmunitaria, anemia hemolítica, síndrome antifosfolípido, dermatitis, encefalomielitis alérgica, miocarditis, policondritis recidivante, cardiopatía reumática, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, neuritis, uveitis oftálmica, poliendocrinopatías, purpura, enfermedad de Reiter, Síndrome de Stiff-Man, inflamación pulmonar autoinmunitaria, autismo, Síndrome de Guillain-Barre, diabetes mellitus dependiente de insulina, enfermedad ocular inflamatoria autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, Pémfigo, autoinmunitaria del receptor, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, polimiositis/dermatomiositis, anemia perniciosa, enfermedad idiopática de Addison, infertilidad, glomerulonefritis, pemfigoide vesicular, síndrome de Sjogren, diabetes mellitus, resistencia al fármaco adrenérgico, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, vitiligo, vasculitis, post- infarto, síndrome de cardiopatía, urticaria, dermatitis atópica, asma, miopatías inflamatorias, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria y enfermedades de hipersensibilidad mediadas por célula T.

En otro aspecto, la invención proporciona una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I para uso en el tratamiento de cáncer. En una realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de vejiga, de cabeza y cuello, de mama, de estómago, de ovario, de colon, de pulmón, de cerebro, de laringe, del

sistema linfático, del tracto genitourinario, gastrointestinal, de ovario, próstata, gástrico, óseo, de pulmón microcítico, glioma, colorectal y pancreático.

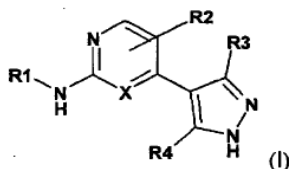
5 El compuesto de la fórmula I o la sal del mismo se puede administrar, simultáneamente o secuencialmente, con un agente antiinflamatorio, antiproliferativo, quimioterapéutico, inmunosupresor, anti-neoplásico, citotóxico o inhibidor de quinasa diferente a un compuesto de la fórmula I o sal del mismo. El compuesto de la fórmula I o la sal del mismo se puede administrar, simultáneamente o secuencialmente, con uno o más de un inhibidor PTK, ciclosporina A, CTLA4-Ig, anticuerpos seleccionados del receptor anti-ICAM-3, anti-IL-2, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, y el anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, proteínas de fusión construidas de CD40 y gp39, inhibidores de la función NF-kappa B, fármacos antiinflamatorios no esteroides, esteroides, compuestos áureos, agentes antiproliferativos, FK506, mofetil micofenolato, fármacos citotóxicos, inhibidores TNF- α , anticuerpos anti-TNF o receptor soluble TNF, rapamicina, leflunimida, inhibidores de ciclooxigenasa-2, paclitaxel, cisplatina, carboplatina, doxorubicina, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5- fluorouracilo, 6-mercaptopurina, gemcitabina, arabinosida citosina, podofilotoxina, etoposida, fosfato de etoposida, teniposida, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, epotilona, vindesina, leurosina, o derivados de los mismos.

Se pueden proporcionar los compuestos de la invención como un paquete que incluye un compuesto que modula la proteína quinasa de la fórmula I, empacado con instrucciones para utilizar una cantidad efectiva del compuesto que modula la proteína quinasa para tratar un trastorno asociado con la proteína quinasa.

Descripción Detallada de la Invención

20 Esta invención está dirigida a compuestos, por ejemplo, compuestos pirazolil piridina y pirazolil pirimidina, e intermedios de los mismos, así como también composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos para uso en el tratamiento de trastornos asociados con la proteína quinasa. Esta invención también está dirigida a los compuestos de la invención o composiciones de los mismos como moduladores de Jak1, Jak2 y Jak3, así como también CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9. La presente invención también está dirigida al uso de compuestos o composiciones farmacéuticas, o equipos de los mismos, de la presente invención en métodos de terapia de combinación para inhibir la actividad de la proteína quinasa en las células, o para tratar, evitar o aliviar uno o más síntomas de cáncer, rechazos de trasplante, y enfermedades autoinmunitarias.

En un aspecto, la invención proporciona los compuestos de la fórmula I:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable,

en donde R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₄, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄, alquil C₁₋₆cicloalquiloC₃₋₁₄, grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros alquilo C₁₋₆, grupo heteroarilo de 5-14 miembros alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆OR⁷, alquil C₁₋₆NR⁵R⁶, alcoxi C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄, alquil C₁₋₆CN, o alquil C₁₋₆C(O)OR⁷, que se puede sustituir o no sustituir con uno o más de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄, hidroxilo, alquilhalo C₁₋₆, alcoxihalo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄, C(O)OR⁸, CN, oxo, o NR⁹R¹⁰;

R² es H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxilo, o halo;

R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₄, o halo, que se puede sustituir o no sustituir;

R⁶, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₄, un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, C(O)OR¹¹, o C(O)R¹¹, que se puede sustituir o no sustituir;

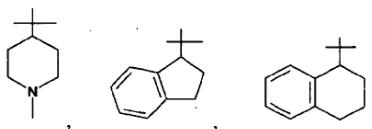
40 X es N o CR¹² en donde R¹¹ y R¹² son independientemente H, halógeno, o alquilo C₁₋₆.

En una realización adicional, la invención incluye un compuesto de la fórmula I en donde R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₄, arilo C₆₋₁₄, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, alquilo C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄, alquil C₁₋₆cicloalquiloC₃₋₁₄, grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros alquilo C₁₋₆, o grupo heteroarilo de 5-14 miembros

alquilo C₁₋₆, que se puede sustituir o no sustituir con uno o más de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄, hidroxilo, alquilhalo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄.

- 5 En otra realización preferida de los compuestos de la fórmula I, R¹ es cicloalquilo C₃₋₁₄, arilo C₆₋₁₄, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, alquilo C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄, o alquil C₁₋₆cicloalquiloC₃₋₁₄, que se puede sustituir o no sustituir con uno o más de alquil C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₄.

En una realización adicional, la invención incluye un compuesto de la fórmula I en donde R¹ se selecciona de:



y

R³ es metilo o isopropilo.

- 10 En otra realización preferida de los compuestos de la fórmula I, R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₄.

En otra realización preferida de los compuestos de la fórmula I, uno de R³ y R⁴ es H y el otro de R³ y R⁴ es alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₄.

- 15 En otra realización preferida de los compuestos de la fórmula I, R⁴ es H y R³ es metilo, etilo, o propilo. En otra realización preferida, R³ es isopropilo.

En otra realización preferida de los compuestos de la fórmula I, X es N o CH. En otra realización preferida de los compuestos de la fórmula I, X es N.

En otra realización, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

- 20 En otra realización, la presente invención incluye los compuestos de la fórmula I en medicina, particularmente cáncer.

En otra realización, la invención incluye un compuesto de la fórmula I para uso en el tratamiento de un mamífero que sufre una enfermedad proliferativa. En todavía otra realización, la invención incluye un compuesto de la fórmula I para uso en la inhibición de la proliferación celular en una célula o mamífero en necesidad de esto.

- 25 En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención se caracteriza adicionalmente como un modulador de una proteína quinasa, que incluye, pero no se limita a, las proteínas quinasas seleccionadas del grupo que consiste de abl, ATK, ber-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e- kit, c- met, c-src, CDK, cRaf1, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFRI, 25 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-FIkl, Hck, Her-2, Her-4, IGF- IR, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PANHER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, t'ell t'e2, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes, y Zap70.

En una realización preferida, la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste de CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9. En otra realización preferida, la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste de Jak1, Jak2 y Jak3. En una realización particularmente preferida, la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste de Jak3 y CDK4.

- 35 En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención se utilizan para el tratamiento de trastornos asociados con la proteína quinasa. Como se utiliza aquí, el término "trastorno asociado con la proteína quinasa" incluye trastornos y estados (por ejemplo, un estado de enfermedad) que se asocian con la actividad de una proteína quinasa, por ejemplo, CDK4 y Jak3. Ejemplos no limitantes de un trastorno asociado con la proteína quinasa incluyen trastornos proliferativos de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, rechazo de trasplante de órgano, enfermedades autoinmunitarias, y cáncer.
- 40 En otra realización, el compuesto de la presente invención se caracteriza adicionalmente como un modulador de una combinación de las proteínas quinasas, por ejemplo, Jak3 y CDK4.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente invención se utiliza para enfermedades asociadas con la proteína quinasa, y el uso del compuesto de la presente invención como un inhibidor de una cualquiera o más de las proteínas quinasas. Se prevé que un uso puede ser un tratamiento para inhibir una o más isoformas de las proteínas quinasas.

5 Los compuestos de la invención son inhibidores de las enzimas quinasa dependientes de ciclina (CDK). Sin estar limitado por la teoría, la inhibición del complejo CDK4/ciclina D1 bloquea la fosforilación del complejo Rb/ E2F inactivo, evitando por lo tanto la liberación del E2F activado y bloqueando finalmente la transcripción de ADN dependiente de E2F. Esto tiene el efecto de inducir la detención del ciclo celular G1. En particular, se ha mostrado que la ruta CDK4 tiene efectos citotóxicos y de desregulación específicos de tumor.

10 Adicionalmente, los compuestos de esta invención tienen el potencial de bloquear la expansión de las células T auto- o aloreactivas, y así tienen efectos beneficiosos en las enfermedades autoinmunitarias, así como también en los rechazos de trasplante.

15 Los compuestos de la presente invención están destinados para uso en el tratamiento de uno o más síntomas de cáncer, rechazos de trasplante, y enfermedades autoinmunitarias, así como también trastornos asociados con la proteína quinasa, como se describió anteriormente, pero la invención no está destinada a ser limitada en la forma en la que el compuesto realiza su función pretendida de tratamiento de una enfermedad. El tratamiento de las enfermedades descritas aquí incluye cualquier forma que permite que ocurra el tratamiento, por ejemplo, cáncer, rechazos de trasplante, y enfermedades autoinmunitarias.

20 En ciertas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una realización relacionada, la invención proporciona una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. En ciertas realizaciones, la invención incluye los compuestos como entidades químicas novedosas.

25 Se pueden proporcionar los compuestos de la invención como un tratamiento empacado para el trastorno asociado con la proteína quinasa. El tratamiento empacado incluye un compuesto de la invención empacado con instrucciones para utilizar una cantidad efectiva del compuesto de la invención para un uso pretendido.

30 Los compuestos de la presente invención son adecuados como agentes activos en las composiciones farmacéuticas que son particularmente eficaces para tratar los trastornos asociados con la proteína quinasa, por ejemplo, cáncer, rechazos de trasplante, y enfermedades autoinmunitarias. La composición farmacéutica en diversas realizaciones tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva del agente activo presente junto con otros excipientes, portadores, rellenos, diluyentes farmacéuticamente aceptables y similares. La frase, "cantidad farmacéuticamente efectiva" como se utiliza aquí indica una cantidad necesaria para administrar a un anfitrión, o a una célula, tejido, u órgano de un anfitrión, para lograr un resultado terapéutico, especialmente la regulación, modulación, o inhibición de la actividad de la proteína quinasa, por ejemplo, la inhibición de la actividad de una proteína quinasa, o tratamiento de cáncer, rechazos de trasplante, o enfermedades autoinmunitarias.

40 En otras realizaciones, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad de una proteína quinasa. El método incluye poner en contacto una célula dentro de cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una realización relacionada, el método proporciona adicionalmente que el compuesto está presente en una cantidad efectiva para inhibir selectivamente la actividad de una proteína quinasa.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un uso de cualquiera de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, rechazos de trasplante, o enfermedades autoinmunitarias en un sujeto.

45 En otras realizaciones, la invención proporciona un método para la fabricación de un medicamento, que incluye formular cualquiera de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de un sujeto.

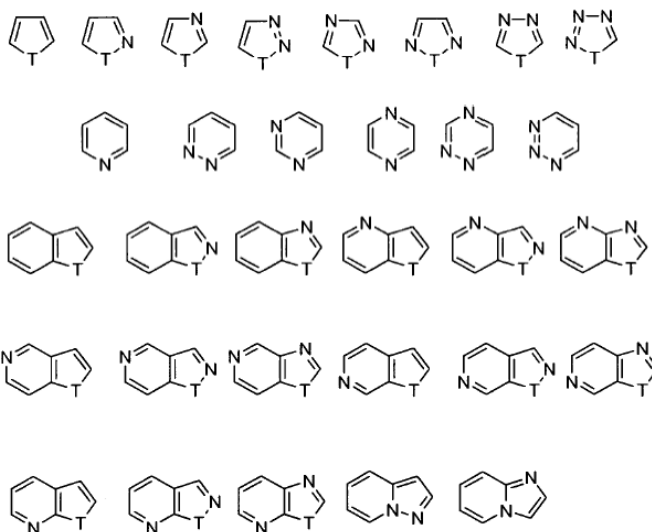
Definiciones

50 El término "tratar," "tratado," "que trata" o "tratamiento" incluye la disminución o alivio de por lo menos un síntoma asociado o provocado por el estado, trastorno o enfermedad que se va a tratar. En ciertas realizaciones, el tratamiento comprende la inducción de un trastorno asociado con la proteína quinasa, seguido por la activación del compuesto de la invención, que a su vez podría disminuir o aliviar por lo menos un síntoma asociado o provocado por la proteína quinasa asociada con el trastorno que se va a tratar. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o diversos síntomas de un trastorno o la erradicación completa de un trastorno.

- El término "sujeto" está destinado a incluir organismos, por ejemplo, procariotes y eucariotes, que son capaces de sufrir de o que están afligidos con una enfermedad, trastorno o afección asociada con la actividad de una proteína quinasa. Ejemplos de sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo, humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas, y animales transgénicos diferentes a los humanos. En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano, por ejemplo, un humano que sufre de, en riesgo de sufrir de, o potencialmente capaz de sufrir de cáncer, rechazos de trasplante, y enfermedades autoinmunitarias, y de otras enfermedades o afecciones descritas aquí. En otra realización, el sujeto es una célula.
- La frase "compuesto que modula la proteína quinasa," "modulador de la proteína quinasa" o "inhibidor de la proteína quinasa" se refiere a compuestos que modulan, por ejemplo, inhiben, o de otra forma alteran, la actividad de una proteína quinasa. Ejemplos de los compuestos que modulan las proteínas quinasa incluyen los compuestos de la fórmula I, así como también las Tablas 1 y 2, y otros ejemplos como se describe aquí (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como también enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, atropisómeros o racematos de los mismos).
- Adicionalmente, un método de la descripción incluye administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto que modula la proteína quinasa de la invención, por ejemplo, el compuesto que modula las proteínas quinasa de la fórmula I, así como también las Tablas 1 y 2, y otros ejemplos como se describe aquí (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como también enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, atropisómeros o racematos de los mismos).
- El término "alquilo" como se utiliza aquí incluye grupos alifáticos que incluyen grupos alquilo de cadena recta, saturados (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, hexilo, heptilo, octilo, nonnilo, decilo, etc.), grupos alquilo de cadena ramificada (isopropilo, tert-butilo, etc.), grupos cicloalquilo (alíclicos) (ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos cicloalquilo sustituidos por alquilo, y grupos alquilo sustituidos por cicloalquilo.
- Como se utiliza aquí, "cicloalquilo" se refiere a un grupo carbocíclico no aromático que incluye alquilo ciclizado, grupos alquenoilo, y alquinoilo. Un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico (por ejemplo, ciclohexilo) o policíclico (por ejemplo, que contiene sistemas de anillo espiro, puenteados y/o fusionados), en donde los átomos de carbono se ubican dentro o fuera del sistema de anillo. Un grupo cicloalquilo, como un todo, puede tener de 3 a 14 átomos en el anillo (por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono para un grupo cicloalquilo monocíclico y de 7 a 14 átomos de carbono para un grupo cicloalquilo policíclico). Cualquier posición de anillo adecuada del grupo cicloalquilo se puede unir covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarilo, adamantilo, y espiro[4.5]decanilo, así como también sus homólogos, isómeros, y similares. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente de $-L^1-R^5$ y $-L^1-R^{10}$, en donde L^1 , R^5 , y R^{10} son como se describe aquí. Por ejemplo, los grupos cicloalquilo se pueden sustituir con uno o más grupos oxo.
- Como se utiliza aquí, "heteroátomo" se refiere a un átomo de cualquier elemento diferente a carbono o hidrógeno e incluye, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, y selenio.
- Como se utiliza aquí, "cicloheteroalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático que contiene por lo menos uno (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, o cinco) heteroátomos en el anillo seleccionados de O, N, y S, y que contiene opcionalmente uno o más (por ejemplo, uno, dos, o tres) enlaces dobles o triples. Un grupo cicloheteroalquilo, como un todo, puede tener de 3 a 14 átomos en el anillo y contiene de 1 a 5 heteroátomos en el anillo (por ejemplo, de 3-6 átomos en el anillo para un grupo cicloheteroalquilo monocíclico y de 7 a 14 átomos en el anillo para un grupo cicloheteroalquilo policíclico). El grupo cicloheteroalquilo se puede unir covalentemente a la estructura química definida en cualesquier heteroátomos o átomos de carbono que resulta en una estructura estable. Uno o más átomos N o S en un anillo cicloheteroalquilo se pueden oxidar (por ejemplo, óxido N morfolino, óxido S tiomorfolino, dióxido S,S tiomorfolino). En algunas realizaciones, los átomos de nitrógeno de los grupos cicloheteroalquilo pueden llevar un sustituyente, por ejemplo, un grupo $-L^1-R^5$ o $-L^1-R^{10}$, en donde L^1 , R^5 , y R^{10} son como se describe aquí. Los grupos cicloheteroalquilo también pueden contener uno o más grupos oxo, tales como ftalimidilo, piperidonilo, oxazolidinonilo, 2,4(1H,3H)-dioxo-pirimidinilo, piridin-2(1H)-onilo, y similares. Ejemplos de grupos cicloheteroalquilo incluyen, entre otros, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydrothienilo, piperidinilo, piperazinilo, y similares. En algunas realizaciones, los grupos cicloheteroalquilo se pueden sustituir opcionalmente con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente de $-L^1-R^5$ y $-L^1-R^{10}$, en donde L^1 , R^5 , y R^{10} are como se describe aquí.
- Como se utiliza aquí, "arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico aromático o un sistema de anillo policíclico en donde por lo menos uno de los anillos en el sistema de anillo es un anillo de hidrocarburo aromático y cualesquier otros anillos aromáticos en el sistema solo incluyen hidrocarburos. En algunas realizaciones, un grupo arilo monocíclico puede tener de 6 a 14 átomos de carbono y un grupo arilo policíclico puede tener de 8 a

14 átomos de carbono. El grupo arilo se puede unir covalentemente a la estructura química definida en cualesquier átomos de carbono que resulta en una estructura estable. En algunas realizaciones, un grupo arilo solo puede tener anillos carbocíclicos aromáticos, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antraceno, grupos fenantrenilo, y similares. En otras realizaciones, un grupo arilo puede ser un sistema de anillo policíclico en el que por lo menos un anillo carbocíclico se fusiona (es decir, tiene un enlace en común con) a uno o más anillos cicloalquilo o cicloheteroalquilo. Ejemplos de tales grupos arilo incluyen, entre otros, derivados benzo de ciclopentano (es decir, un grupo indanilo, que es un sistema de anillo cicloalquilo 5,6-bicíclico /aromático), ciclohexano (es decir, un grupo tetrahidronaftilo, que es un sistema de anillo cicloalquilo 6,6-bicíclico /aromático), imidazolina (es decir, un grupo benzimidazolínico, que es un sistema de anillo cicloheteroalquilo 5,6-bicíclico /aromático), y piran (es decir, un grupo cromanilo, que es un sistema de anillo cicloheteroalquilo 6,6-bicíclico /aromático). Otros ejemplos de grupos arilo incluyen grupos benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, indolinilo, y similares. En algunas realizaciones, cada grupo arilo se puede sustituir opcionalmente con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente de $-L^1-R^5$ y $-L^1-R^{10}$, en donde L^1 , R^5 , y R^{10} son como se describe aquí.

Como se utiliza aquí, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de O, N, y S o un sistema de anillo policíclico en donde por lo menos uno de los anillos en el sistema de anillo es aromático y contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo. Un grupo heteroarilo, como un todo, puede tener de 5 a 14 átomos en el anillo y contiene 1-5 heteroátomos en el anillo. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo pueden incluir anillos heteroarilo monocíclicos fusionados a uno o más anillos carbocíclicos aromáticos, anillos carbocíclicos no aromáticos, o anillos cicloheteroalquilo no aromáticos. El grupo heteroarilo se puede unir covalentemente a la estructura química en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable. De manera general, los anillos heteroarilo no contienen enlaces O-O, S-S, o S-O. Sin embargo, se pueden oxidar uno o más átomos N o S en un grupo heteroarilo (por ejemplo, óxido N piridina, óxido S tiofeno, dióxido S,S tiofeno). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, los sistemas de anillo bicíclicos 5-6 y monocíclicos de 5 y 6 miembros mostrados adelante:



en donde T es O, S, NH, $N-L^1-R^5$, o $N-L^1-R^{10}$, en donde L^1 , R^5 , y R^{10} son como se define aquí. Ejemplos de tales anillos heteroarilo incluyen grupos pirrolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, quinolilo, 2-metilquinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, quinazolilo, benzotriazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, cinnolinilo, 1H-indazolilo, 2H-indazolilo, indolizínico, isobenzofurilo, naftiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, furopiridinilo, thienopiridinilo, piridopirimidinilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, tienotiazolilo, tienoxazolilo, tienoimidazolilo, y similares. Ejemplos adicionales de grupos heteroarilo incluyen grupos 4,5,6,7-tetrahidroindolilo, tetrahydroquinolinilo, benzotienopiridinilo, benzofuopiridinilo, y similares. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo se pueden sustituir con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente de $-L^1-R^5$ o $-L^1-R^{10}$, en donde L^1 , R^5 , y R^{10} son como se describe aquí.

Cuando los dos sustituyentes junto con un nitrógeno comúnmente unido son het, se entiende que el anillo heterocíclico resultante es un anillo que contiene nitrógeno, tal como aziridina, azetidina, azol, piperidina, piperazina, morfina, pirrol, pirazol, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazol, y similares, en donde tal het se puede sustituir o no sustituir como se definió aquí anteriormente.

"Het" como se utiliza aquí, se refiere a compuestos heteroarilo y heterocíclicos que contienen por lo menos un heteroátomo en el anillo S, O o N. Más específicamente, "Het" es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene 1- 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un sistema de anillo fusionado de 8-12 miembros que incluye por lo menos un anillo de heterocíclico de 5-7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. Ejemplos de het, como se utiliza aquí, incluyen pero no se limitan a pirrolidilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofurilo, piperidilo, piperazilo, purinilo, tetrahidropiranilo, morfolino, 1,3-diazapanilo, 1,4-diazapanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxatiapanilo, furilo, tienilo, pirrilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolidilo, pirrolidinilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, piridopirazinilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, indolilo, benzofurilo, benzotiofurilo, benzoindolilo, benzotienilo, pirazolilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, morfolinilo, benzoxazolilo, pirroloquinolilo, pirrolo [2,3-b]piridinilo, benzotriazolilo, oxobenzo-oxazolilo, benco[1,3]dioxolilo, benzozimidazolilo, quinolinilo, indanilo y similares. Los heteroarilos están dentro del alcance de la definición de het. Ejemplos de heteroarilos sin piridilo, pirimidinilo, quinolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. Los het más preferidos son piridilo, pirimidinilo y tiazolilo. El het se puede sustituir o no sustituir como se describe aquí. Se prefiere que no se sustituya o si se sustituye este se sustituye en un átomo de carbono mediante halógeno, especialmente flúor o cloro, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, tal como metilo y etilo, alcoxi C₁-C₄, especialmente metoxi y etoxi, nitro, -O-C(O)-alquilo C₁-C₄ o -C(O)-O- alquilo C₁-C₄, SCN o nitro o en un átomo de nitrógeno mediante alquilo C₁-C₄, especialmente metilo o etilo, -O-C(O)-alquilo C₁-C₄ o -C(O)-O-alquilo C₁-C₄, tal como carbometoxi o carboetoxi.

Cuando los dos sustituyentes junto con un nitrógeno unido comúnmente son het, se entiende que el anillo heterocíclico resultante es un anillo que contiene nitrógeno, tal como aziridina, azetidina, azol, piperidina, piperazina, morfina, pirrol, pirazol, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazol, y similares, en donde tal het se puede sustituir o no sustituir como se definió aquí anteriormente.

"Halo", o halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor y cloro.

A menos que se especifique otra casa "alquilo", como anteriormente o en combinación, incluye alquilo de cadena recta o ramificada, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo y pentilo ramificado, n-hexilo y hexilo ramificado, y similares.

No sustituido está destinado a significar que el hidrógeno es el único sustituyente.

Excepto como se describe aquí, cualquiera de arilo, het, alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo, definidos anteriormente se puede no sustituir o se sustituye independientemente por hasta cuatro, preferiblemente uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de: halo (tal como Cl o Br); hidroxilo; alquilo inferior (tal como alquilo C₁-C₃); alquilo inferior que se puede sustituir con cualquiera de los sustituyentes definidos aquí; alqueno inferior; alquino inferior; alcanilo inferior; alcoxi inferior (tal como metoxi); arilo (tal como fenilo o naftilo); arilo sustituido (tal como fluoro fenilo o metoxi fenilo); aril alquilo inferior tal como bencilo, amino, mono o di alquilo inferior (tal como dimetilamino); alcanilo amino acetilamino inferior; alcoxi amino inferior (tal como etoxiamina); nitro; ciano; ciano alquilo inferior; carboxi; carbalcoxi inferior (tal como metoxi carbonilo; n-propoxi carbonilo o iso-propoxi carbonilo), arilo inferior, tal como benzoilo; carbamoilo; N-mono- o N,N di- alquilo carbamoilo inferior; éster de ácido alquil carbámico inferior; amidino; guanidina; ureido; mercapto; sulfo; alquilotio inferior; sulfoamino; sulfonamida; benzosulfonamida; sulfonato; alquil sulfanil inferior (tal como metil sulfanilo); sulfoamino; aril sulfonamida; aril sulfonato de halógeno sustituido o no sustituido (tal como cloro-fenil sulfonato); alquilosulfonilo inferior; arilsulfonilo; aril alquilosulfonilo inferior; alquilarilsulfonilo inferior; alcanosulfonilo inferior; arilsulfonilo; aril-alquilosulfonilo inferior; aril alquilo inferior; alquilarilsulfonilo inferior; halógeno- alquilomercapto inferior; halógeno-alquilosulfonilo inferior; tal como trifluorometano sulfonilo; fosfono(-P (=O)(OH)₂); hidroxilo-fosforil alcoxi inferior o di-alcoxifosforilo inferior; urea y urea sustituida; éster de ácido alquil carbámico o carbamatos (tal como etil-N-fenil-carbamato); o alquilo inferior (por ejemplo metilo, etilo o propilo).

En una realización, los grupos alquilo, cicloalquilo, y arilo mencionados anteriormente son independientemente no sustituidos o se sustituyen por alquilo inferior, arilo, aril alquilo inferior, carboxi, carbalcoxi inferior y especialmente halógeno, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -CN, -SCN o nitro.

Como se utiliza aquí, el término "alquilarilo" se refiere a un grupo arilo conectado a la cadena principal mediante un grupo alqueno puenteado. Ejemplos incluyen pero no se limitan a bencilo, fenetilo, naftilmetilo, y similares. De forma similar, el grupo ciano alquilo se refiere a un grupo ciano conectado a la cadena principal mediante un grupo alqueno puenteado. También de forma similar, alquilocicloalquilo, se refiere a un grupo cicloalquilo conectado a la cadena principal mediante un grupo alqueno puenteado. Un grupo "alquilhet" se refiere a un grupo het puenteado a la cadena principal a través de un grupo alquilo.

El término "arilalquilo" por otra parte, se refiere a un grupo alquilo puenteado a la cadena principal a través de un grupo arilo, tal como un grupo fenileno. Ejemplos incluyen pero no se limitan a metilfenilo, etilfenilo, y similares. De

forma similar, un grupo "arilcicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo puenteado a la cadena principal a través de un grupo arilo.

El término "hetcicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo puenteado a la cadena principal mediante un grupo het. Un grupo "cicloalquiloarilo" se refiere a un grupo arilo puenteado a la cadena principal mediante un grupo cicloalquilo, y un grupo "cicloalquilo het" se refiere a un grupo het puenteado a la cadena principal mediante un grupo cicloalquilo. Cada uno de "hetcicloalquilo," "cicloalquiloarilo," y "cicloalquilo het" pueden ser anillos fusionados de los dos grupos.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo como se define aquí, conectado a la cadena principal mediante un átomo de oxígeno. Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo con funcionalidad éter incluida allí; es decir, un grupo alquilo con un oxígeno -O- incluido en la cadena principal en cualquier posición. Ejemplos incluyen pero no se limitan a metoxi, etoxi, y similares.

Se entiende que la terminología C(O) se refiere a un grupo -C=O, si este es cetona, aldehído o ácido o derivado ácido. De forma similar, S(O) se refiere a un grupo -S=O. Un grupo "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

Uso en cáncer, y enfermedades autoinmunitarias

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y son útiles en el tratamiento de enfermedades. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, o cáncer.

Una enfermedad proliferativa es principalmente una enfermedad neoplásica (o cáncer) (y/o cualquier metástasis). Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar un tumor que es un cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, mieloma múltiple, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de nariz, cabeza y/o cuello o cáncer de vejiga, o en un cáncer renal de sentido más amplio, cáncer gástrico o de cerebro; en particular (i) un tumor de mama; un tumor epidermoide, tal como un tumor de cabeza y/o cuello epidermoide o un tumor de boca; un tumor de pulmón, por ejemplo un tumor microcítico o no microcítico; un tumor gastrointestinal, por ejemplo, un tumor colorectal; o un tumor genitourinario, por ejemplo, un tumor de próstata (especialmente un tumor de próstata refractario de hormona); o (ii) una enfermedad proliferativa que es refractaria al tratamiento con otros quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que es refractario para el tratamiento con otros quimioterapéuticos debido a resistencia multifármaco.

En un sentido más amplio de la invención, una enfermedad proliferativa puede ser adicionalmente una afección hiperproliferativa tal como leucemias, hiperplasias, fibrosis (especialmente fibrosis pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tal como fibrosis renal), angiogenia, soriasis, aterosclerosis y proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o reestenosis luego de angioplastia.

Cuando se mencionan un tumor, una enfermedad neoplásica, un carcinoma o un cáncer, también la metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otra ubicación están implicados alternativamente o adicionalmente, en cualquier ubicación del tumor y/o metástasis.

El compuesto de la invención es selectivamente tóxico o más tóxico para proliferar rápidamente células que en células normales, particularmente en células de cáncer humanas, por ejemplo, tumores cancerosos, el compuesto tiene efectos antiproliferativos significativos y promueve la diferenciación, por ejemplo, detener el ciclo celular y apoptosis.

En todavía otras ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Ejemplos de enfermedades autoinmunitarias que se van a tratar mediante los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia neonatal autoinmune, púrpura de trombocitopenia idiopática, autoinmuncitopenia, anemia hemolítica, síndrome antifosfolípido, dermatitis, encefalomiелitis alérgica, miocarditis, policondritis de relapso, enfermedad cardíaca reumática, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, neuritis, uveitis oftalmia, poliendocrinopatías, purpura, enfermedad de Reiter, Síndrome de Stiff-Man, inflamación pulmonar autoinmunitaria, autismo, Síndrome de Guillain-Barre, diabetes mellitus dependiente de insulina, enfermedad ocular inflamatoria autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, Pémfigo, autoinmunitad del receptor, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, polimiositis/dermatomiositis, anemia perniciosa, enfermedad de Addison idiopática, infertilidad, glomerulonefritis, pemfigoide vesicular, síndrome de Sjogren, diabetes mellitus, resistencia a fármaco adrenérgico, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, vitiligo, vasculitis, post-infarto, síndrome de cardiomiopatia, urticaria, dermatitis atópica, asma, miopatías inflamatorias, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria y enfermedades de hipersensibilidad mediadas por célula T.

También se contempla que los compuestos de la presente invención son útiles en tratar enfermedades oftálmicas que incluyen degeneración macular relacionada con la edad.

5 El término "uso" incluye uno cualquiera o más de las siguientes realizaciones de la invención, respectivamente: el uso en el tratamiento del trastorno asociado con las proteínas quinasa; el uso para la fabricación de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de estas enfermedades, por ejemplo, en la fabricación de un medicamento; métodos de uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de estas enfermedades; las preparaciones farmacéuticas tienen los compuestos de la invención para el tratamiento de estas enfermedades; y compuestos de la invención para uso en el tratamiento de estas enfermedades; según sea apropiado y conveniente, si no se indica de otra forma. En particular, las enfermedades que se van a tratar y se prefieren así para uso de un compuesto de la presente invención se seleccionan de cáncer, rechazos de trasplante, o enfermedades autoinmunitarias, así como también aquellas enfermedades que dependen de la actividad de las proteínas quinasa. El término "uso" incluye adicionalmente realizaciones de composiciones aquí que se unen a una proteína quinasa suficientemente para servir como marcadores o etiquetas, ya que cuando se acoplan a un flúor o etiqueta, o se hacen radioactivos, se pueden utilizar como un reactivo de investigación o como un agente diagnóstico o de formación de imágenes.

15 Ensayos

La inhibición de la actividad de la proteína quinasa mediante los compuestos de la invención se puede medir utilizando un número de ensayos disponibles en la técnica. Ejemplos de tales ensayos se describen en la sección de Ejemplificación adelante.

Composiciones Farmacéuticas

20 La frase "cantidad efectiva" del compuesto es aquella cantidad necesaria o suficiente para tratar o evitar un trastorno asociado con la proteína quinasa, por ejemplo evitar los diversos síntomas morfológicos y somáticos de un trastorno asociado con la proteína quinasa, y/o una enfermedad o afección descrita aquí. En un ejemplo, una cantidad efectiva del compuesto de la invención es la cantidad suficiente para tratar un trastorno asociado con la proteína quinasa en un sujeto. La cantidad efectiva puede variar dependiendo de tales factores como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad, o el compuesto particular de la invención. Por ejemplo, la elección del compuesto de la invención puede afectar lo que constituye una "cantidad efectiva." Una persona medianamente versada en la técnica sería capaz de estudiar los factores contenidos aquí y hacer la determinación con respecto a la cantidad efectiva de los compuestos de la invención sin excesiva experimentación.

30 El régimen de administración puede afectar lo que constituye una cantidad efectiva. El compuesto de la invención se puede administrar al sujeto antes de o después del inicio de un trastorno asociado con la proteína quinasa. Adicionalmente, diversas dosificaciones divididas, así como también las dosificaciones graduales, se pueden administrar diariamente o secuencialmente, o la dosis se puede infundir continuamente, o puede ser una inyección en bolo. Adicionalmente, las dosificaciones de los compuestos de la invención se pueden aumentar o reducir proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

35 Se pueden utilizar los compuestos de la invención en el tratamiento de estados, trastornos o enfermedades como se describe aquí, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de estas enfermedades. Los métodos de uso de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de estas enfermedades, o preparaciones farmacéuticas que tienen los compuestos de la presente invención para el tratamiento de estas enfermedades.

40 La frase "composición farmacéutica" incluye preparaciones adecuadas para la administración a mamíferos, por ejemplo, humanos. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como farmacéuticos a los mamíferos, por ejemplo, humanos, se pueden dar per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0.1 a 99.5 % (más preferiblemente, 0.5 a 90%) del ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

45 La frase "portador farmacéuticamente aceptable se reconoce en la técnica e incluye un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para administrar los compuestos de la presente invención a mamíferos. Los portadores incluyen material líquido o de relleno sólido, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante, implicado en llevar a cabo o transportar el agente objeto desde un órgano, o parte del cuerpo, hasta otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador puede ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de los materiales que sirven como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa de sodio y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, 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; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio y hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones reguladas con fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

5 Los agentes humectantes, emulsificantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también agentes de coloración, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, endulzantes, saborizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

10 Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitian, propil galato, α -tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metal, tales como ácido cítrico, ácido etilenediamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

15 Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica, bucal, sublingual, rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualesquier métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación única que será de manera general la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. De manera general, fuera de cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente 1 por ciento a
20 aproximadamente noventa por ciento del ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

25 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesoros. En general, las formulaciones se preparan al poner uniformemente e íntimamente en asociación un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, formar el producto.

30 Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en la forma de cápsulas, sobres, píldoras, comprimidos, lozenges (utilizando bases saborizadas, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o lavados bucales y similares, cada uno contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

35 En formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grajeas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; ligadores, tales como, por ejemplo,
40 carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, povidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; agentes que retardan la solución, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetilo y glicerol monoestearato; absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y agentes
45 colorantes. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se puede emplear como rellenos en cápsulas de relleno duro y blando utilizando tales excipientes como lactosa o azúcares de leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

50 Se puede hacer un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesoros. Se pueden preparar tabletas comprimidas utilizando ligador (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón sodio o carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada), agente dispersante o de superficie activa. Los comprimidos moldeados se pueden hacer al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte.

55 Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden clasificar opcionalmente o se pueden

preparar con recubrimientos y cápsulas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También se puede formular con el fin de proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo utilizando allí, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diversas proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Estos se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retiene las bacterias, o al incorporar agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de uso. Estas condiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que libera los ingredientes activos solos, o preferiblemente, en una cierta porción del tubo gastrointestinal, opcionalmente, en una forma retrasada. Ejemplos de composiciones que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquida para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyente inerte comúnmente utilizado en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de nuez molida, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitan, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, también se pueden incluir composiciones orales que incluyen adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isostearil etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Se pueden presentar formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal como un supositorio, que se puede preparar al mezclar uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y la liberación del compuesto activo.

Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen tales portadores como se conocen en la técnica según sea apropiado.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualesquier conservantes, reguladores, o propulsores que se puedan requerir.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente los propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja agregada de proporcionar suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden hacer al disolver o dispersar el compuesto en el medio apropiado. Los mejoradores de absorción también se pueden utilizar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. El índice de tal flujo también se puede controlar al proporcionar un índice de membrana de control o dispersar el compuesto activo en una matriz polimérica o gel.

Las formulaciones oftálmicas, ungüentos para ojos, polvos, soluciones y similares, también se contemplan que están dentro del alcance de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas

farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de uso, que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacterioestatos, solutos que presentan la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado o agentes de suspensión o espesantes.

- 5 Ejemplos de portadores acuosos o no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensoactivos.

- 10 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y agentes de dispersión. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares en las composiciones. Adicionalmente, la absorción prolongada de la forma farmacéuticamente inyectable se puede producir mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción tal como monoestearato de aluminio y gelatina.

- 15 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable disminuir la absorción del fármaco de inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de material amorfo o cristalino que tiene pobre solubilidad en agua. El índice de absorción del fármaco entonces depende de si índice de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de un fármaco administrado parenteralmente se lleva a cabo al disolver o suspender el fármaco en un vehículo de aceite.

- 20 Las formas de depósito inyectables se pueden hacer al formar matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación del fármaco al polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar el índice de liberación de fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se pueden preparar al atrapar el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

- 25 Las preparaciones de la presente invención se pueden dar oralmente, parenteralmente, tópicamente, o rectalmente. Estos por supuesto se dan mediante formas adecuadas para cada ruta de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimido o cápsula, mediante inyección, inhalación, loción para ojos, ungüento, supositorio, etc., administración mediante inyección, infusión o inhalación; tópica mediante loción o ungüento; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral y/o administración IV.

- 30 Las frases "administración parenteral" y "parenteralmente administrado" como se utiliza aquí significa modos de administración diferentes a la administración tópica y entérica, usualmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraceal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal y intrasternal.

- 35 Las frases "administración sistémica," "sistémicamente administrado," "administración periférica" y "administrado periféricamente" como se utiliza aquí significa la administración de un compuesto, fármaco u otro material diferente directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que este ingresa al sistema del paciente y, así, se somete a metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

- 40 Estos compuestos se pueden administrar a humanos y otros animales para terapia mediante cualquier ruta de administración adecuada, que incluye oralmente, nasalmente, mediante, por ejemplo, un aerosol, rectalmente, intravaginalmente, parenteralmente, intracisternalmente y tópicamente, como mediante polvos, ungüentos o gotas, que incluyen bucalmente y sublingualmente.

- 45 Independiente de la ruta de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que se pueden utilizar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica.

50 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variar con el fin de obtener una cantidad del ingrediente activo que es efectiva para lograr la respuesta

terapéutica deseada para un paciente particular, composición, y modo de administración, sin ser tóxico para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención empleada, o el éster, sal o amida del mismo, la ruta de administración, el tiempo de administración, el índice de excreción del compuesto particular que se va a emplear, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, afección, salud general e historia médica anterior del paciente que se va a tratar, y son bien conocidos factores similares en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario que es medianamente versado en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario puede iniciar dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica en niveles menores que los requeridos con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se alcanza el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que es la dosis menor efectiva para producir un efecto terapéutico. Tal dosis efectiva dependerá de manera general luego de los factores descritos anteriormente. De manera general, las dosis intravenosas y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se utiliza para los efectos analgésicos indicados, variarán de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferiblemente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg por kg por día, y todavía más preferiblemente de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 100 mg por kg por día. Una cantidad efectiva es aquella cantidad que trata un trastorno asociado con la proteína quinasa.

Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas separadamente en intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias.

Aunque es posible para un compuesto de la presente invención ser administrado solo, es preferible administrar el compuesto como una composición farmacéutica.

Procedimiento Sintético

Los compuestos de la presente invención se preparan de compuestos comúnmente disponibles utilizando los procedimientos conocidos por aquellos medianamente versados en la técnica, incluyendo uno cualquiera o más de las siguientes condiciones sin limitación: Dentro del alcance de este texto, solo un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como un "grupo protector," a menos que el contexto indique otra cosa. La protección de los grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, y sus reacciones de división se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como por ejemplo, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Tieme Verlag, Stuttgart, Alemania. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Versión Electrónica, 48 Volúmenes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volumen 3 (editors: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weilo, 4ta edición, Volumen 15/I, Georg Tieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteinae" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Tieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden retirar fácilmente (es decir, sin la ocurrencia de las reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante división enzimática).

Las sales de compuestos de la presente invención que tienen por lo menos un grupo que forma sal se pueden preparar en una forma conocida per se. Por ejemplo, se pueden formar las sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, al tratar los compuestos con compuestos de metal, tales como sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio de ácido 2-etilhexanoico, con compuestos de metal alcalino orgánico o de metal alcalinotérreo, tal como los hidróxidos correspondientes, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o carbonato de hidrógeno, con los compuestos de calcio correspondientes o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente que forma sal que se utiliza preferiblemente. Las sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención se obtienen en forma habitual, por ejemplo, al tratar los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio de anión adecuado. Las sales internas de los

compuestos de la presente invención que contienen grupos que forman sal básicos y ácidos, por ejemplo, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como sales de adición ácida, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones.

- 5 Las sales se pueden convertir en forma habitual en compuestos libres; las sales de metal y amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición ácida, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente básico adecuado.

- 10 Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención se pueden separar en una forma conocida per se en los isómeros individuales; se pueden separar diastereoisómeros, por ejemplo, al someter a partición entre las mezclas de solvente polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o mediante, por ejemplo, cromatografía líquida de presión de medio sobre una columna de fase inversa, y se pueden separar racematos, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos que forman sal ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenidos, por ejemplo por medio de cristalización fraccional, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos y los productos
15 finales se pueden trabajar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-) cristalización, y similares.

Condiciones de proceso generales

Lo siguiente aplica en general a todos los procesos mencionados a través de esta descripción.

- 20 Las etapas de proceso para sintetizar los compuestos de la invención se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que se conocen per se, que incluyen aquellas mencionadas específicamente, en la ausencia, habitualmente, en la presencia de solventes o diluyentes, que incluyen, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos utilizados y disolverlos, en la ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de ión, tales como intercambiadores de catión, por ejemplo, en la forma H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos en temperatura reducida,
25 normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura de aproximadamente -100° C a aproximadamente 190° C, que incluye, por ejemplo, de aproximadamente -80° C a aproximadamente 150° C, por ejemplo de -80 a -60° C, a temperatura ambiente, de -20 a 40° C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

- 30 En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquier mezclas deseadas de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo análogamente a los métodos descritos en Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Tieme Verlag, Stuttgart, Alemania. 2005.

- 35 Los solventes de los que aquellos solventes que son adecuados para cualquier reacción particular que se pueden seleccionar incluyen aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alquilo inferior-alcanoatos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter de dietilo, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como
40 dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de aquellos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique otra cosa en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solvente también se pueden utilizar en trabajo, por ejemplo mediante
45 cromatografía o particionamiento.

Los compuestos, que incluyen sus sales, también se pueden utilizar en la forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

- 50 La invención también se relaciona con aquellas formas de los procesos en los que un compuesto se puede obtener como un intermedio en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y se llevan a cabo las etapas de proceso restantes, o en las que se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto que se puede obtener mediante un proceso de acuerdo con la invención se produce bajo condiciones de proceso y se procesa adicionalmente in situ.

Combinaciones

También se puede utilizar un compuesto de la presente invención en combinación con otros agentes, por ejemplo, un inhibidor de proteína quinasa adicional que es o no es un compuesto de la invención, para el tratamiento de un trastorno asociado con la proteína quinasa en un sujeto.

- 5 El término "combinación" significa una combinación fina en una forma unitaria de dosificación, o un equipo de partes para la administración combinada en donde un compuesto de la presente invención y un patrón de combinación se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o separadamente dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los patrones de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico o cualquier combinación de los mismos.
- 10 Los compuestos de la invención se pueden administrar, simultáneamente o secuencialmente, con un agente antiinflamatorio, antiproliferativo, quimioterapéutico, inmunosupresor, anti-neoplásico, citotóxico o inhibidor quinasa diferente a un compuesto de la fórmula I o sal del mismo. Ejemplos adicionales de agentes que se pueden administrar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor PTK, ciclosporina A, CTLA4-Ig, anticuerpos seleccionados de anti-ICAM-3, receptor anti-IL-2, anti-CD45RB, anti-CD2, 15 anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, y anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, las proteínas de fusión construidas de CD40 y gp39, inhibidores de la función NF-kappa B, fármacos antiinflamatorios no esteroides, esteroides, compuestos áureos, agentes antiproliferativos, FK506, micofenolate mofetilo, fármacos citotóxicos, inhibidores TNF- α , anticuerpos anti-TNF o el receptor soluble TNF, rapamicina, leflunimida, inhibidores ciclooxigenasa-2, paclitaxel, cisplatina, carboplatina, doxorubicina, 20 carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5- fluorouracilo, 6-mercaptapurina, gemcitabina, citosina arabinosida, podofilotoxina, etoposida, fosfato de etoposida, teniposida, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, epotilona, vindesina, leurosina, o derivados de los mismos.
- 25 El compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular en formas de dosificación separadas. Alternativamente, para reducir el número de formas de dosificación administradas al paciente, el compuesto de la invención y cualquier agente adicional se puede formular en cualquier combinación. Por ejemplo, el inhibidor del compuesto de la invención se puede formular en una forma de dosificación y el agente adicional se puede formular en otra forma de dosificación. Se pueden administrar cualesquier formas de dosificación separadas al mismo tiempo o en tiempos diferentes.
- 30 Alternativamente, una composición de esta invención comprende un agente adicional como se describe aquí. Cada componente puede estar presente en composiciones individuales, composiciones de combinación, o en una composición única.

Ejemplificación de la invención

- 35 La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos, que no se deben construir como limitantes adicionales. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique otra cosa, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología e inmunología, que están dentro del alcance de la técnica.

Métodos de síntesis general

- 40 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por una persona medianamente versada en la técnica (Houben-Weyl 4th ed. 1952, methods of organic synthesis, tieme, volumen 21). Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de 45 síntesis orgánica conocidos por una persona medianamente versada en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Lista de abreviaturas

BINAP (6)-(1,1'-binaftaleno-2-2'-diol)bis(difenilfosfino)

DIEA Dietilamina

DIPEA Diisopropiletilamina

DMF Dimetilformamida

HPLC Cromatografía líquida de alta presión

HRMS espectrometría de masa de alta resolución

HBTU hexafluorofosfato de O-Benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio

5 HOBt 1-Hidroxi-1H-benzotriazol

LC/MS Cromatografía líquida / espectrometría de masa

NMM N-metilmorfolino

NMP N-metilpirrolidina

TA temperatura ambiente

10 THF Tetrahidrofurano

Et Etilo

NBS N-Bromosuccinimida

DIAD Diisopropil azo dicarboxilato

Ts Tosilo

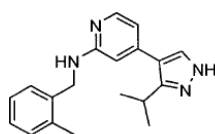
15 TBAF fluoruro de Tetra-n-butilamonio

Ejemplos

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos.

Ejemplo 1 y 14

[4-(5-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-(2-metil-bencil)-amina



20

A una solución de diisopropilamina (12.6 mL, 89.9 mmol) en THF anhidro (50 mL) se agrega n-butilitio (42.2 mL de 1.6M en hexano) en forma de gotas a 0° C. Después de 30 min a 0° C, se agrega 2-fluoro-4-metilpiridina (5 g, 45 mmol). La mezcla resultante se agita a 0° C durante 30 min. Después de la adición de metil isobutirato (5.4 mL, 47.3 mmol) a 0° C, la mezcla de reacción se agita durante la noche. La mezcla de reacción se detiene con ácido acético a 0° C, se diluye con agua, y se extrae con etil éter. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano 7:93 a 60:40) para dar 4.8 g de 1-(2-fluoro-piridin-4-il)-3-metilbutan- 2-ona como un sólido amarillento claro.

25

LCMS: 182 (M+H)⁺.

30

A una solución de 1-(2-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-butan-2-ona (4.8 g, 26.5 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) se agrega N,N-dimetilformamida dimetilacetal (16.0 mL, 120.6 mmol). La reacción se calienta a 90° C durante 4 h. La mezcla se concentra in vacuo para dar el producto crudo, 1-dimetilamino-2-(2-fluoro-piridin-4-il)-4-metil-pent-1- en-3-ona. El producto crudo se utiliza como está.

LCMS: 237 (M+H)⁺

- 5 A una solución de 1-dimetilamino-2-(2-fluoro-piridin-4-il)-4-metil-pent-1-en-3-ona (crudo, 26.5 mmol) en metanol (50mL) se agrega hidrazina (0.84 mL, 26.5 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agita durante 4 h, se diluye con EtOAc, y se lava con agua. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra in vacuo. La purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano 5: 1) proporciona 3.8 g de 2-fluoro-4-(5-isopropil-1H-pirazol- 4-il)-piridina como un sólido blanco.

LCMS: 206 (M+H)⁺

¹H RMN: (CDCl₃, 400MHz) δ 8.18 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 1.33 (d, 6H).

- 10 A una solución de 2-fluoro-4-(5-isopropil-1H-pirazol-4-il)-piridina (30 mg, 0.15 mmol) en DMSO anhidro (0.25 mL) se agrega 2-metil-bencilamina (37 uL, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agita a 150° C durante la noche, se diluye con EtOAc, y se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra in vacuo. El producto crudo se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar 18.8 mg de [4-(5-isopropil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-(2- metil-bencil)-amina. (Ejemplo 1)

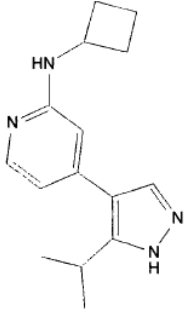
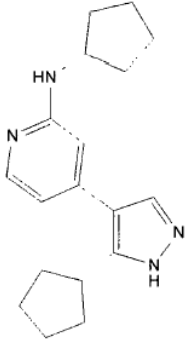
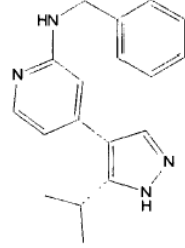
LCMS: 307 (M+H)⁺

Ejemplos 2-82

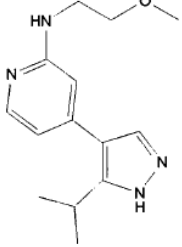
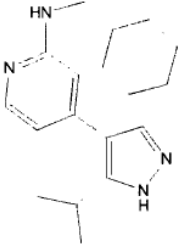
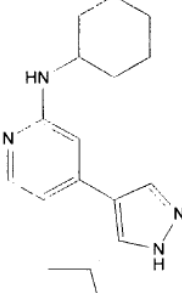
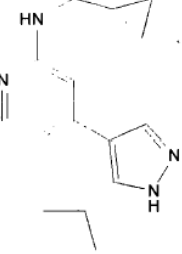
- 15 Al repetir los procedimientos descritos en el ejemplo 1, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

Compuestos

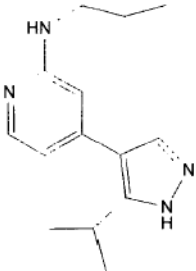
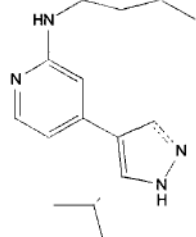
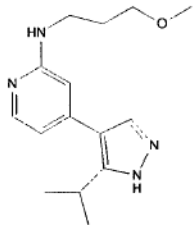
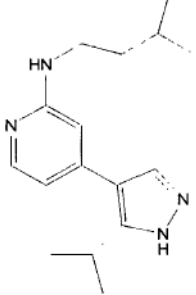
TABLA 1

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	2	<.5	<.5	<.5	<1
	3	<.5	<.5	<1	
	4	<1	<.5	<.5	

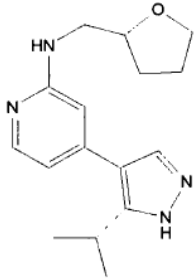
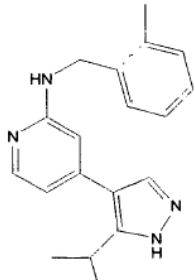
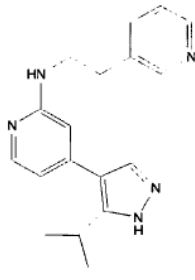
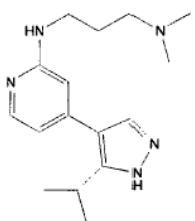
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	5	<5	<10	<10	
	6	<5	<5	<5	
	7	<5	<5	<1	
	8	<5	<5	<5	

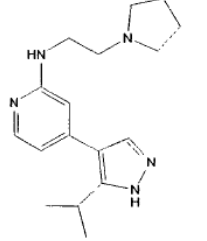
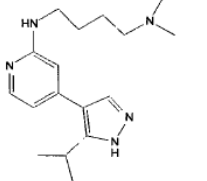
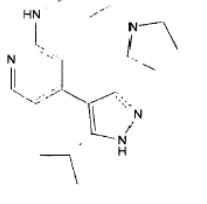
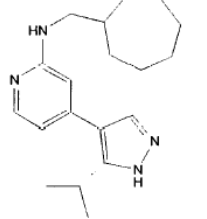
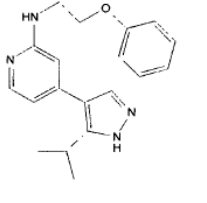
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	9	<.5	<.5	<.5	
	10	<.5	<.5	<.5	
	11	<1	<.5	<.5	
	12	<1	<.5	<.5	

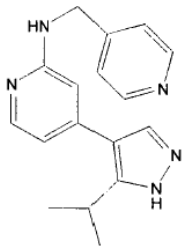
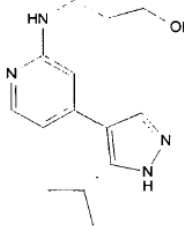
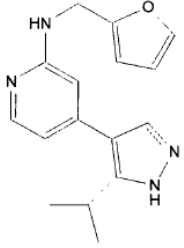
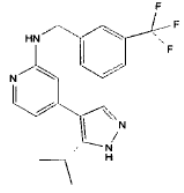
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	13	<5	<10	<5	
	14	<.1	<5	<5	
	15	<.5	<5	<5	
	16	<5	15	15	<15

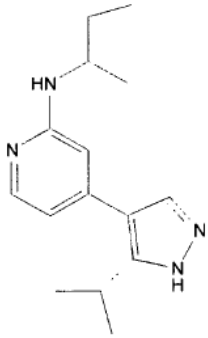
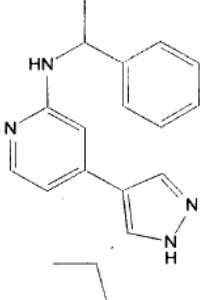
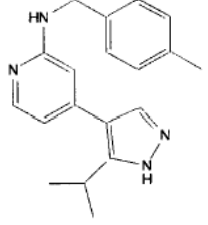
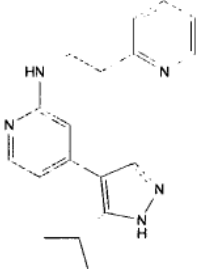
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	17	<5	<5	<5	<5
	18	<5	15	15	
	19	<10	15	15	
	20	<5	<5	<5	
	21	<5	<10	<10	<15

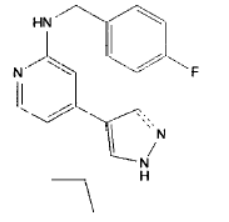
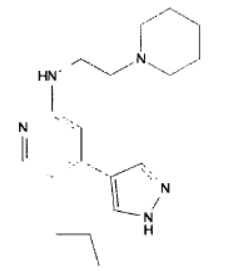
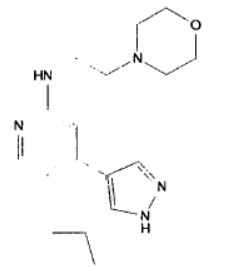
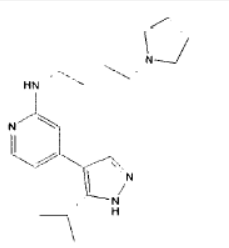
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	22	<5	<5	<5	<.5
	23	<5	<5	<5	
	24	<1	<5	<5	
	25	<5	<5	<5	<.1

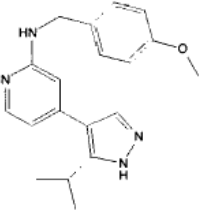
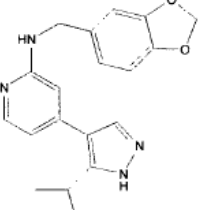
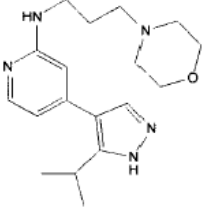
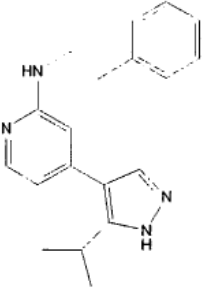
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	26	<.5	<1	<5	
	27	<1	<5	<5	
	28	<5	<5	<5	
	29	<1	<5	<10	

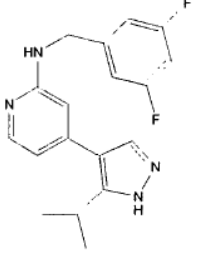
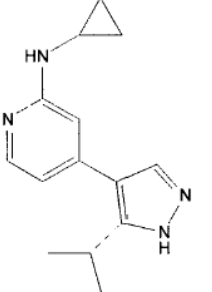
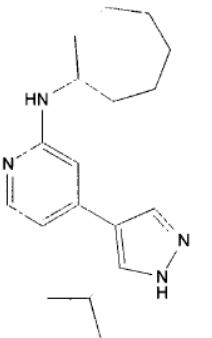
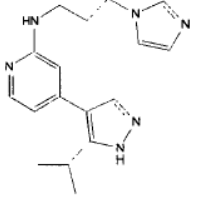
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	30	<5	<5	<5	
	31	<5	15	15	<15
	32	<5	<10	15	<15
	33	<5	15	15	

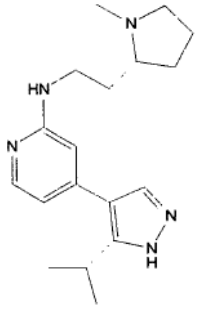
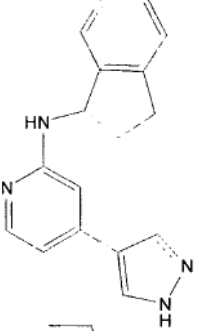
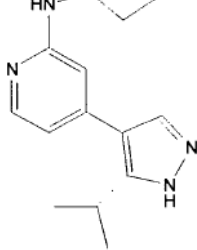
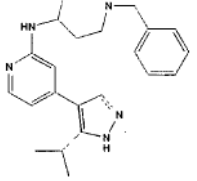
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	34	<5	<5	<5	
	35	<5	<5	<5	<15
	36	<10	15	15	<15
	37	<5	<1	<5	

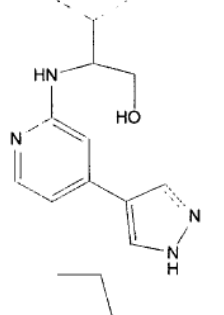
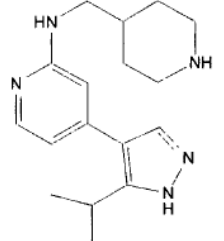
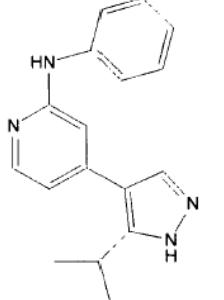
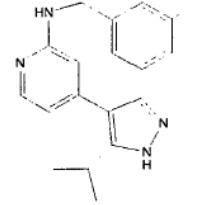
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	38	<1	<5	<5	
	39	<.5	<1	<5	
	40	<.5	<.5	<1	
	41	<5	<1	<.5	

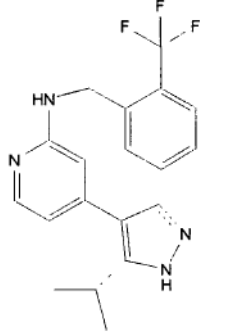
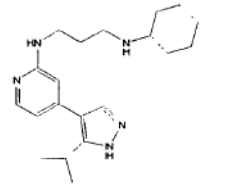
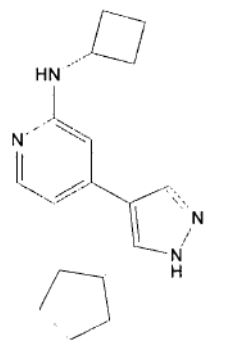
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	42	<5	15	15	<15
	43	<5	<5	<5	
	44	<5	<5	<5	
	45	<5	15	<15	

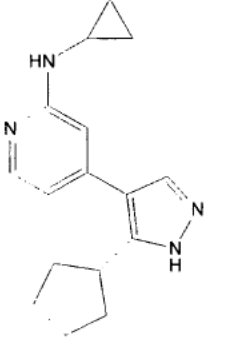
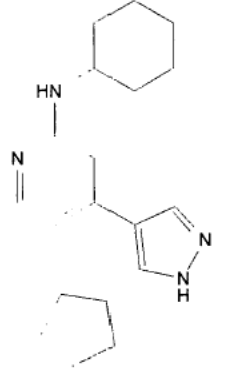
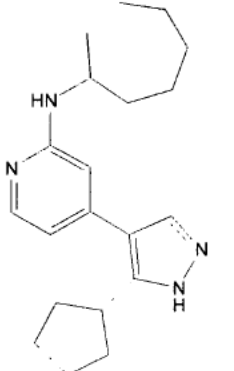
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	46	<.5	<15	<10	
	47	<10	15	15	<15
	48	<.1	<.05	<.1	<1
	49	<5	<5	<5	

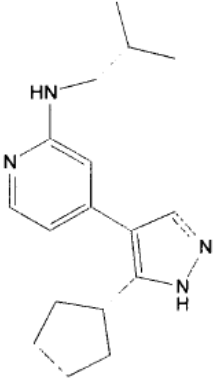
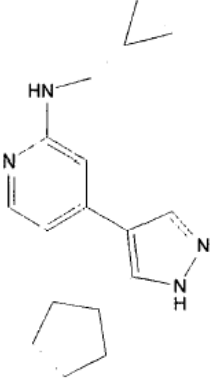
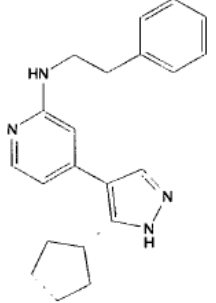
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	50	<1	<5	<5	
	51	<5	15	15	<15
	52	<.5	<.5	<5	

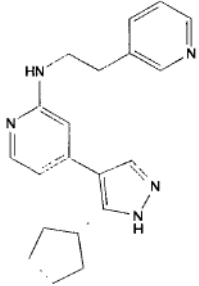
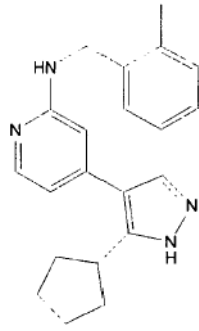
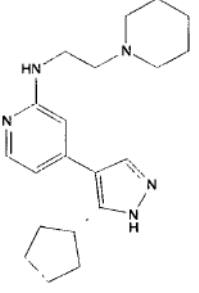
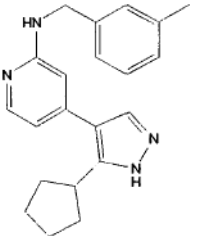
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	53	<.5	<1	<5	
	54	<.5	<1	<5	
	55	<.5	<1	<5	

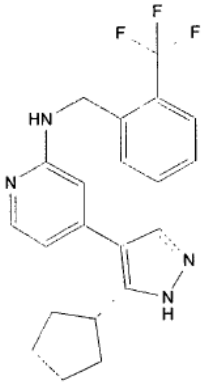
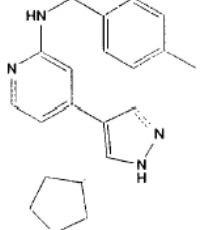
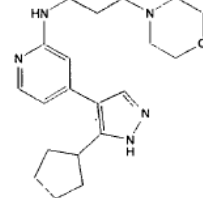
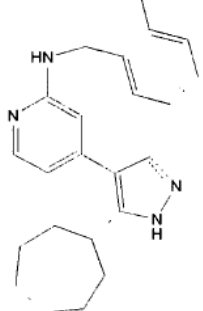
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	56	<.5	<1	<5	
	57	<1	<5	<5	
	58	<.5	<5	<5	

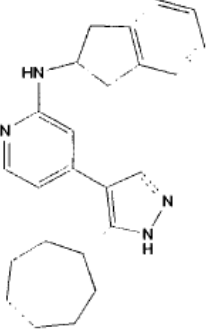
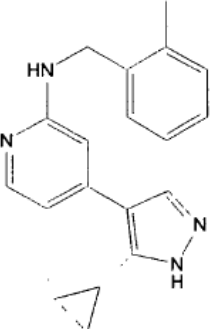
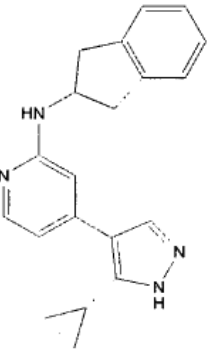
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	59	<5	<5	<5	
	60	<5	<5	<5	
	61	<5	15	15	<15
	62	<5	<5	<5	

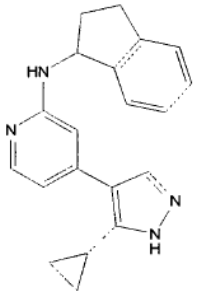
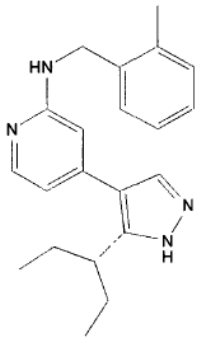
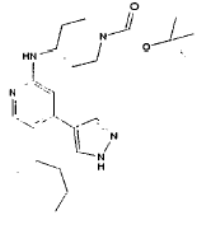
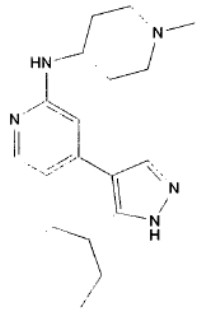
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	63	<10	<5	<5	
	64	<10	<5	<5	<5
	65	<5	15	15	<15
	66	<5	<10	<10	<15

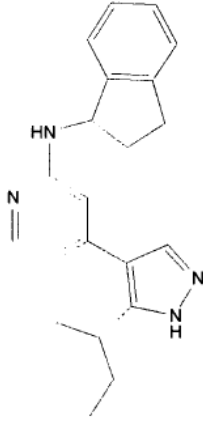
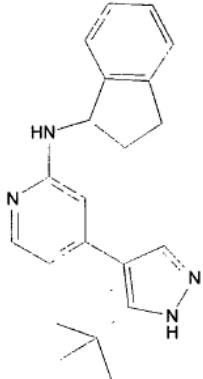
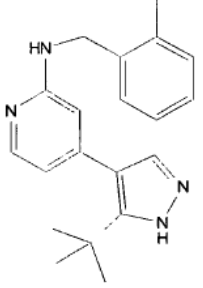
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	67	<5	<1	<5	
	68	<.1	<5	<5	
	69	<.1	<1	<1	

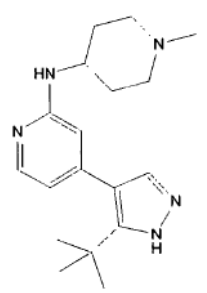
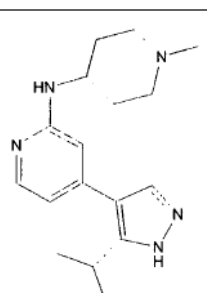
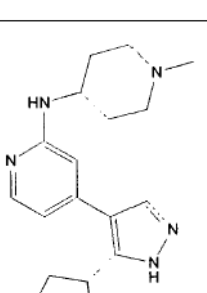
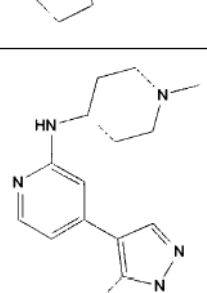
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	70	<.5	<.5	<.5	
	71	<.5	<.5	<.5	
	72	<.1	<.5	<.1	
	73	<.1	<.10	<.5	

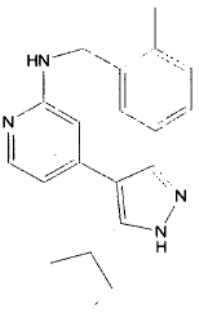
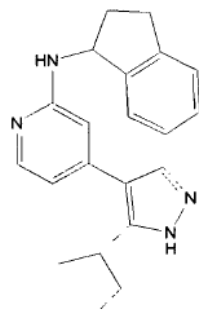
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	74	<5	<5	<5	
	75	<15	15	15	
	76	<10	15	<15	

(continuación)

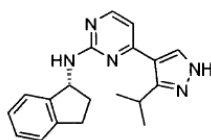
Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	77	<15	<15	15	
	78	<.5	<15	<10	
	79	<.5	15	<10	
	80	<.5	15	<15	

(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	CDK4 HTRF	CDK2 cyA IMAP	hCDK1/B IC50	Ensayo ELISA CDK4 IC50
	81	<1	<5	<5	
	82	<5	<5	<5	

Ejemplo 83 y 176

(R)-Indan-1-il-[4-(3-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina



5

5
10
A una solución de diisopropilamina (10.1 mL, 71.8 mmol) en THF anhidro (50 mL) se agrega n-butilitio (33.6 mL de 1.6M en hexano) en forma de gotas a 0° C. Después de 30 min a 0° C, se agrega 4-metil-2-(metiltio)pirimidina (5 mL, 35.9 mmol). La mezcla resultante se agita a 0° C durante 30 min. Después de la adición de metil isobutirato (4.3 mL, 37.7 mmol) a 0° C, la mezcla de reacción se agita durante la noche. La mezcla de reacción se detiene con ácido acético a 0° C, se diluye con agua, y se extrae con etil éter. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano 7:93 a 40:60) para dar 4.3 g de 3-metil-1-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-butan-2-ona.

LCMS: 211.1 (M+H)⁺

15
A una solución de 3-metil-1-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-butan-2-ona (4.3 g, 20.5 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) se agrega N,N-dimetilformamida dimetilacetil (15.0 mL, 112.9 mmol). La reacción se calienta a 90° C durante 4 h. La mezcla se concentra in vacuo para dar el producto crudo, 1-dimetilamino-4-metil-2-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-pent-1-en-3-ona. El producto crudo se utiliza como está.

LCMS: 266.3 (M+H)⁺

20
A una solución de 1-dimetilamino-4-metil-2-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-pent-1-en-3-ona (crudo, 20.5 mmol) en metanol (20mL) se agrega hidrazina (0.65 mL, 20.5 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agita durante 4 h, se diluye con EtOAc, y se lava con agua. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra in vacuo. La purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano 5:1) proporciona 4.28 g de 4-(3-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-metilfulfanil-pirimidina como un sólido amarillo.

LCMS: 235.1 (M+H)⁺

- 5 A una solución de 4-(3-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-metilfulfanil-pirimidina (2.0 g, 8.5 mmol) en diclorometano (25 mL) se agrega mCPBA (5.2 g, 21.3 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agita durante 2 h, se detiene con 20 % de solución acuosa Na₂S₂O₃, y se extrae con diclorometano. El extracto se lava con solución saturada NaHCO₃ y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano 10: 1) para dar 1.79 g de 4-(3-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-methanesulfonyl-pirimidina como un sólido blanco.

LCMS: 267.1 (M+H)⁺

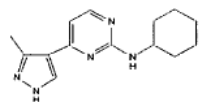
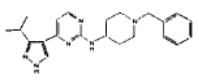
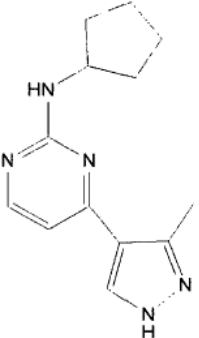
- 10 A una solución de 4-(3-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-methanesulfonyl-pirimidina (40 mg, 0.15 mmol) en DMSO anhidro (0.25 mL) se agrega (R)-indan-1-ilamina (58 uL, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se agita a 150° C durante la noche, se diluye con diclorometano, y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra in vacuo. El producto crudo se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar 20 mg de (R)-indan-1-il-[4-(3-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina. (Ejemplo 83).

LCMS: 320.2 (M+H)⁺

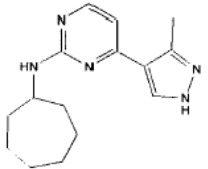
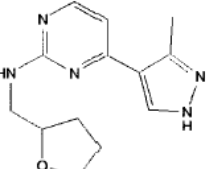
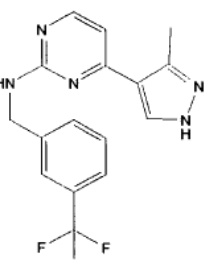
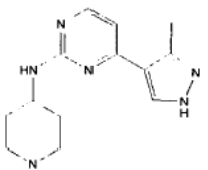
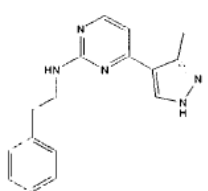
15 Ejemplos 84-191

Al repetir los procedimientos descritos en el ejemplo 83, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

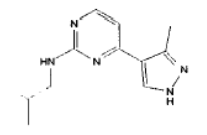
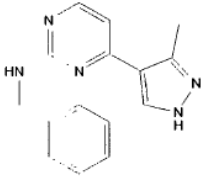
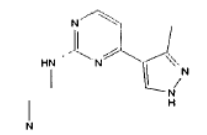
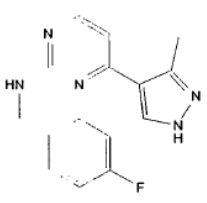
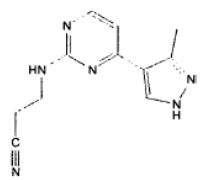
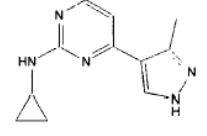
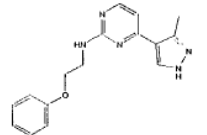
TABLA 2

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [umol l-1]	hCDK1/ B/IC50 [umol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [umol l-1]	p_pRb CapEL /IC50_ppRbin h [umol l-1]
	84	<1	<5	<5	
	85	<.05	<.5	<1	<10
	86	<1	<5	<5	

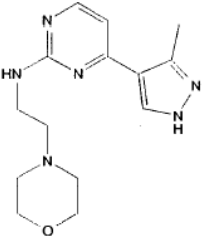
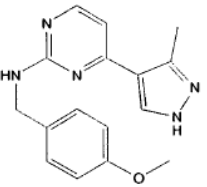
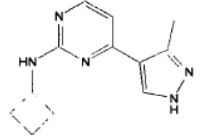
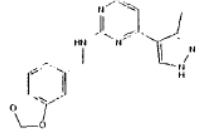
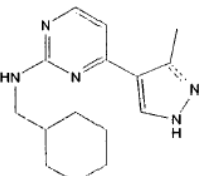
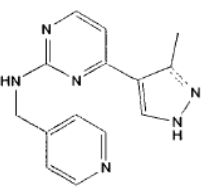
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [umol l-1]	hCDK1/ B/IC50 [umol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [umol l-1]	p_pRb CapEL /IC50_ppRbin h [umol l-1]
	87	<1	<5	<5	
	88	<15	<15	15	<15
	89	<5	<10	<10	<15
	90	<.5	<15	<15	
	91	<1	<10	<10	<15

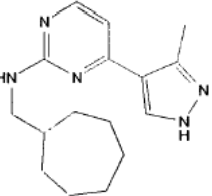
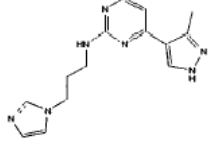
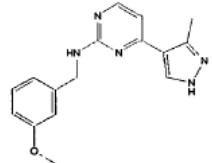
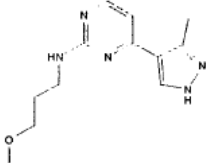
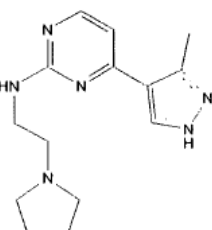
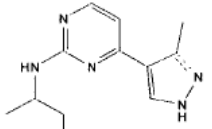
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [umol l-1]	hCDK1/ B/IC50 [umol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [umol l-1]	p_pRb CapEL / IC50_ppRbin h [umol l-1]
	92	<5	<5	<5	
	93	<5	<10	<15	<15
	94	<10	15	15	<15
	95	<5	<10	<10	<15
	96	<5	<15	<15	<15
	97	<5	<10	<10	<15
	98	<5	<15	<15	<15

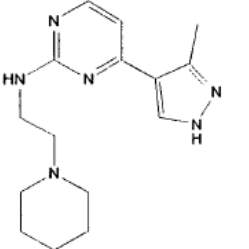
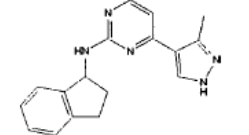
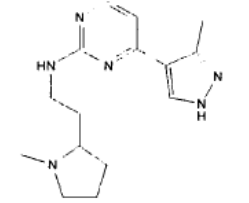
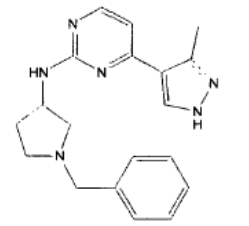
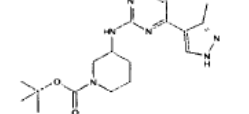
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	hCDK1/ B/IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	CDK2cyA IMAP / IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	p_pRb CapEL /IC50_ppRbin h [$\mu\text{mol l}^{-1}$]
	99	<10	15	15	<15
	100	<5	<15	<15	<15
	101	<1	<5	<5	<15
	102	<5	<10	<10	<15
	103	<5	<10	<10	<15
	104	<5	<15	<15	<15

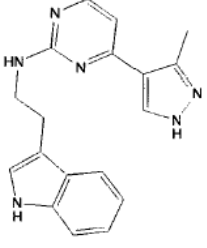
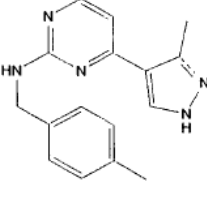
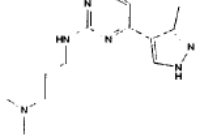
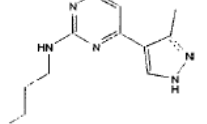
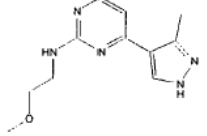
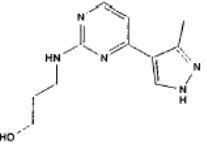
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [umol l-1]	hCDK1/ B/IC50 [umol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [umol l-1]	p_pRb CapEL /IC50_ppRbin h [umol l-1]
	105	<5	<10	<15	<15
	106	<5	<5	<10	
	107	<10	15	15	<15
	108	<5	<15	15	<15
	109	<10	15	15	<15
	110	<1	<10	<5	<15

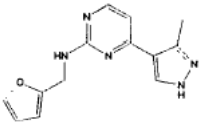
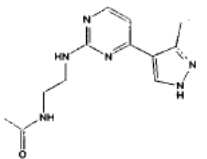
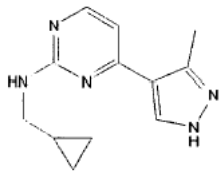
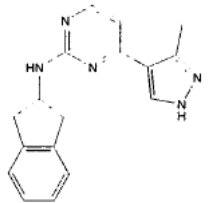
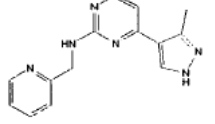
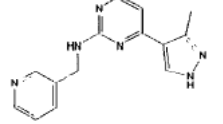
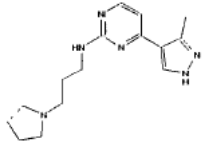
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [umol l-1]	hCDK1/ B/IC50 [umol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [umol l-1]	p_pRb CapEL /IC50_ppRbin h [umol l-1]
	111	<10	15	15	<15
	112	<.5	<10	<10	
	113	<10	15	15	<15
	114	<1	<10	<10	
	115	<10	15	15	<15

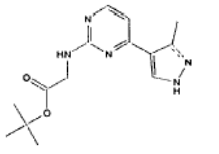
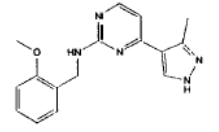
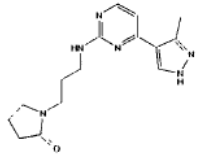
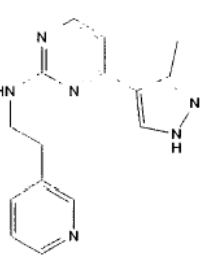
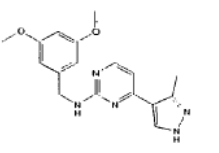
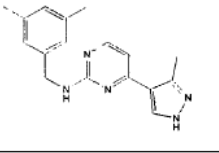
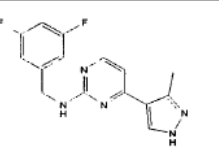
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [umol l-1]	hCDK1/ B/IC50 [umol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [umol l-1]	p_pRbCapEL / IC50_ppRbin h [umol l-1]
	116	<5	<5	<10	<15
	117	<10	15	15	<15
	118	<15	15	15	<15
	119	<5	<10	<10	<15
	120	<15	15	15	<15
	121	<5	<15	<15	<15

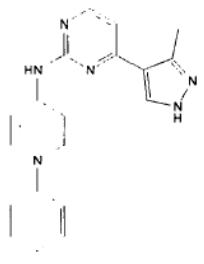
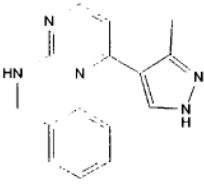
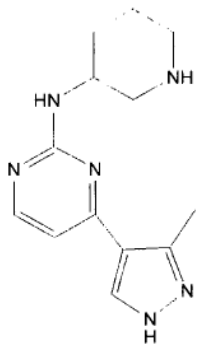
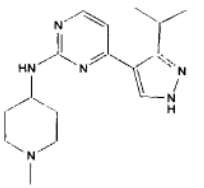
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [umol l-1]	hCDK1/ B/IC50 [umol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [umol l-1]	p_pRb CapEL /IC50_ppRbin h [umol l-1]
	122	<10	15	15	<15
	123	<5	<15	<15	<15
	124	<5	<10	<10	<15
	125	<.5	<.5	<.5	
	126	<15	15	15	<15
	127	<10	<15	<10	<15
	128	<15	15	15	<15

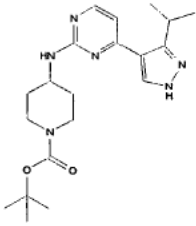
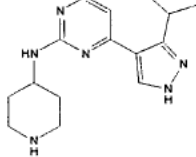
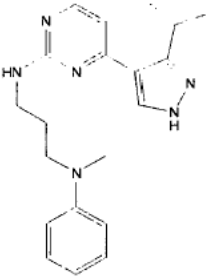
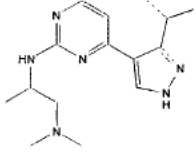
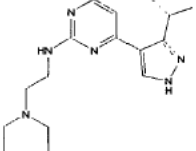
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	hCDK1/ B/IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	CDK2cyA IMAP / IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	p_pRb CapEL /IC50_ppRbin h [$\mu\text{mol l}^{-1}$]
	129	<15	15	15	<15
	130	<5	<10	<15	<15
	131	<15	15	15	<15
	132	<1	<10	<10	
	133	<15	15	15	<15
	134	<5	15	15	<15
	135	<1	<5	<5	<15

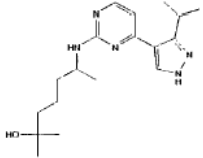
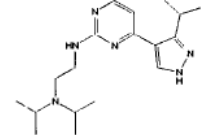
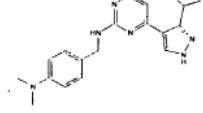
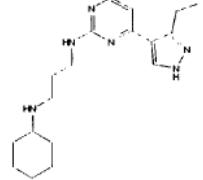
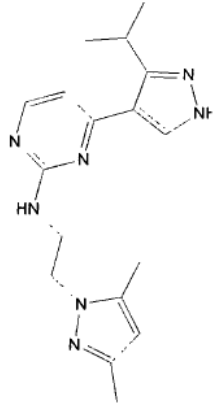
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	hCDK1/ B/IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	CDK2cyA IMAP / IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	p_pRb CapEL /IC50_ppRbin h [$\mu\text{mol l}^{-1}$]
	136	<.5	<.5	<.5	
	137	<.5	<10	<10	
	138	<1	<.5	<.5	
	139	<.05	<.5	<1	<.5

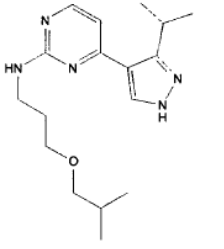
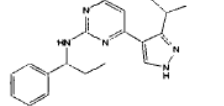
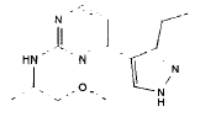
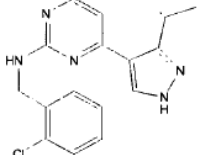
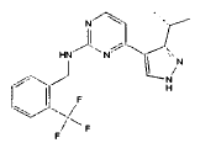
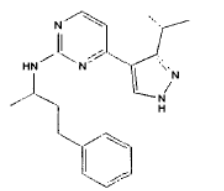
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	hCDK1/ B/IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	CDK2cyA IMAP / IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	p_pRb CapEL / IC50_ppRbin h [$\mu\text{mol l}^{-1}$]
	140	<.05	<.5	<1	
	141	<.05	<.5	<1	<5
	142	<5	<1	<5	
	143	<.5	<10	15	
	144	<5	15	15	<15

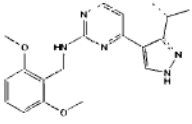
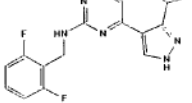
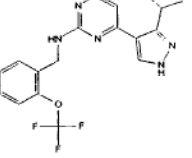
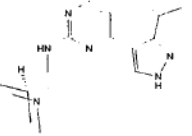
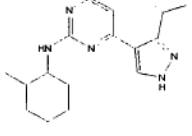
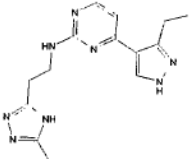
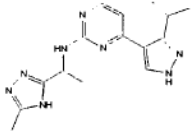
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [umol l-1]	hCDK1/ B/IC50 [umol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [umol l-1]	p_pRb CapEL /IC50_ppRbin h [umol l-1]
	145	<5	<1	<5	
	146	<5	<5	15	<15
	147	<5	<5	<5	
	148	<5	<15	<10	
	149	<5	<10	<15	<15

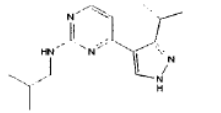
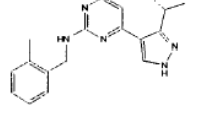
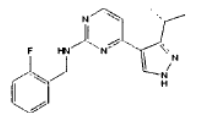
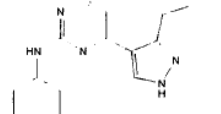
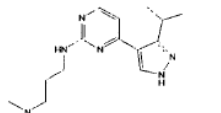
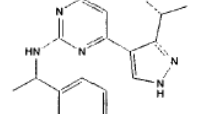
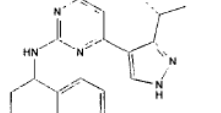
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [umol l-1]	hCDK1/ B/IC50 [umol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [umol l-1]	p_pRb CapEL /IC50_ppRbin h [umol l-1]
	150	<.5	<1	<5	
	151	<.5	<1	<5	<10
	152	<.5	<1	<1	
	153	<.5	<1	<1	
	154	<.5	<5	<5	
	155	<1	<5	<5	

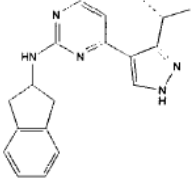
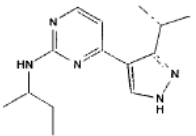
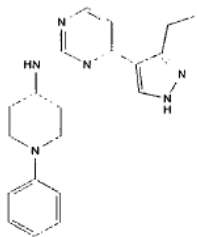
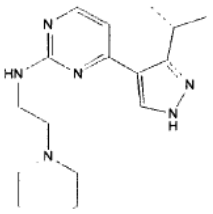
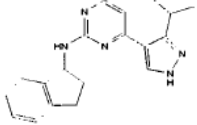
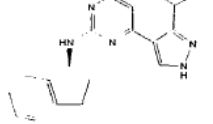
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	hCDK1/ B/IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	CDK2cyA IMAP / IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	p_pRb CapEL /IC50_ppRbin h [$\mu\text{mol l}^{-1}$]
	156	<15	15	15	<15
	157	<1	<1	<5	
	158	<15	<5	15	
	159	<.05	<.5	<5	<5
	160	<.1	<.5	<1	<5
	161	<.5	<5	<5	
	162	<.5	<10	<15	

(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	hCDK1/ B/IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	CDK2cyA IMAP / IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	p_pRb CapEL / IC50_ppRbin h [$\mu\text{mol l}^{-1}$]
	163	<.1	<.5	<.1	<5
	164	<.5	<.5	<.1	
	165	<.1	<.5	<.5	
	166	<.05	<.05	<.05	<.1
	167	<.1	<.5	<10	
	168	<.05	<.1	<.5	
	169	<.05	<.5	<.1	<5

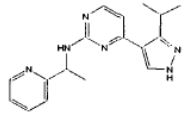
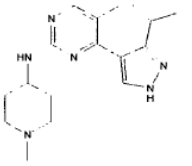
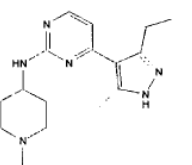
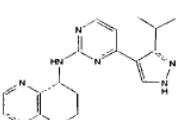
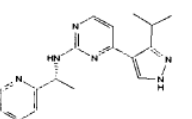
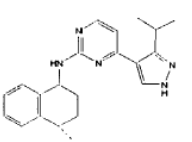
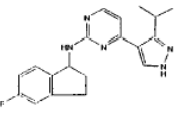
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [umol l-1]	hCDK1/ B/IC50 [umol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [umol l-1]	p_pRb CapEL /IC50_ppRbin h [umol l-1]
	170	<.05	<.5	<.5	<5
	171	<.05	<.5	<.5	
	172	<.05	<.5	<.5	
	173	<.5	<15	15	
	174	<.05	<1	<1	<5
	175	<1	<.5	<.5	

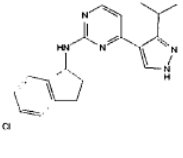
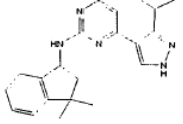
(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [umol l-1]	hCDK1/ B/IC50 [umol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [umol l-1]	p_pRb CapEL / IC50_ppRbin h [umol l-1]
	176	<.05	<.5	<.5	<1
	177	<.05	<.5	<.5	<1
	178	<.5	<10	15	<15
	179	<.1	<.5	<.5	<1
	180	<.1	<.5	<.5	
	181	<.5	<.5	<.5	
	182	<10	<.5	<10	

(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [umol l-1]	hCDK1/ B/IC50 [umol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [umol l-1]	p_pRb CapEL /IC50_ppRbin h [umol l-1]
	183	<.5	<10	<10	
	184	<.5	<5	<5	
	185	<.5	15	15	
	186	<.5	15	>15	
	187	<.1	<5	<5	
	188	<.1	15	15	<5
	189	<.1	<.5	<.5	<1

(continuación)

Estructura	Número de Ejemplo	CDK4 HTRF / IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	hCDK1/ B/IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	CDK2cyA IMAP / IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	p_pRb CapEL /IC50_ppRbin h [$\mu\text{mol l}^{-1}$]
	190	<.5	<.5	<.5	<.5
	191	<.5	<.5	<.5	

Actividad Biológica

Ensayo celular ELISA p-pRb/S780

- 5 Se cubren placas Maxisorp (Nunc 442404) con 50ul de 1 ug/ml de anticuerpo de Proteína de Retinoblasto fosfolatada total (pRb) (Señalización Celular 4H1 9309L) diluida en DPBS (Solución Salina Regulada con Fosfato) durante la noche a 4° C. Al siguiente día las placas se bloquean con Superblock en TBST (Pierce 37535) durante una hora durante la noche – se cambia el bloque una vez durante este tiempo. Las células se ponen en placas en 50-60 % de confluencia en una placa de 96 pozos (Corning 3585) en 100uL de medio completo (medio que contiene
- 10 suero bovino fetal (Gibco 1600-044), 2mM de L-Glutamina (Gibco 25030), y 1 % de Penicilina/Estreptomicina (Gibco 15140-122) y crecen durante la noche en una cámara humidificada a 37° C y 5 % de CO₂. Se diluyen los compuestos (en DMSO) en medio para crear 7 series de dilución de punto del compuesto con concentraciones que varían de 110uM a 0.027uM. Se agregan 10ul de los compuestos diluidos a las células, con concentraciones finales en células que varían de 10uM a 0.002uM. Las células se tratan durante 24 hrs en una cámara humidificada a 37° C y 5% de CO₂. Luego de incubación del compuesto, las células se someten a lisis con 40uL/regulador de lisis de pozo (50mM Tris-HCL pH 7.5 (Invitrogen 15567-027), 120mM NaCl (Promega V4221), 1 mM EDTA (Gibco 15575-038), 6mM EGTA (Fisher 02783-100), 1 % de Nonidet P40 (Fluka R02771). Las placas se ponen en agitador Titerplate (modelo Labline 4625) durante 5 minutos a 4° C para lisar las células. Después de lisis, se agrega 10ul del lisado celular y 50ul de 1xPBS/10 % de Superblock (Gibco 10010 y Pierce 37535) a cada pozo de la placa Maxisorp
- 15 bloqueada y precubierta y se deja consolidar a temperatura ambiente durante 2 horas en Rotador II Oribtrón (Boekel Industries Modelo 260250). Las placas luego se lavan 3x con 1 x TBST (Teknova T9201) utilizando lavador de placa Biotek equipado con un Biostack. El lavado final no se aspira. El lavado final se retira al accionar y tapar la placa en toallas de papel. El anticuerpo ppRbS780 (Señalización Celular 9307L) se diluye 1:1000 en 1xPBS/10% de Superblock (Gibco 10010 y Pierce 37535) y se agrega 50ul a cada pozo. Las placas luego se incuban 1 hora en el Rotador II Oribtrón (Boekel Industries Modelo 260250). Las placas luego se lavan como se describió previamente. Se diluye HRP anticonejo de cabra (Promega W401 B) 1:2500 1xPBS/10% de Superblock (Gibco 10010 y Pierce 37535) y se agrega 50ul a cada pozo. Las placas luego se incuban 30 minutos en el Rotador II Oribtrón. Las placas luego se lavan como se describió previamente. Luego se agrega 50uL de Ultra TMB ELISA (Pierce 34028) a cada pozo. Las placas se incuban 5-20 minutos hasta que se desarrolla un color azul. Luego se agrega 50ul de ácido sulfúrico 2M (Mallinckrodt 2468-46) a cada pozo para detener la reacción. La absorbancia a 450 nm para cada placa se lee en Spectramax Plus (Molecular Devices). Los resultados de este ensayo se resumen en las Tablas 1 y 2.
- 20
- 25
- 30

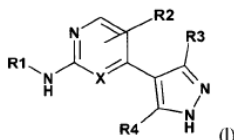
Ensayo BrdU

- El equipo de proliferación celular ELISA BrdU (colorimétrico) de Roche Diagnostic (Cat. #: 11647229001, 9115 Hague Road, Indianapolis, IN 50414) se utiliza para este ensayo. En resumen, las células se ponen en placas de 96 pozos a 50-60 % de confluencia en medio RMPI 1640. Al siguiente día, las células se tratan con compuestos en un
- 35 rango de concentración deseado y luego se incuban durante 24 hrs en una cámara humidificada a 37° C y 5 % de CO₂. Siguiendo el protocolo proporcionado por el equipo, las células se marcan con agente de marca BrdU durante 2 hrs, y luego se fijan con 200 uL de FixDenat durante 30 min a temperatura ambiente. Se agrega 100uL de anticuerpo anti- BrdU a las células y se incuba durante 2 hrs a temperatura ambiente. Las células luego se lavan tres veces con 200uL/pozo de PBS, y luego 100uL de solución de desarrollo de color se agrega por pozo. Después de 5-10 min de incubación, se lee la absorbancia a 370nm utilizando Spectramax Plus (Molecular Devices). Los resultados de este ensayo se resumen en las Tablas 1 y 2.
- 40

Las realizaciones preferidas anteriores se dan para ilustrar el alcance y espíritu de la presente invención. Las descripciones proporcionadas aquí serán evidentes para aquellos expertos en la técnica de otras realizaciones y ejemplos. Estas otras realizaciones y ejemplos están dentro de la contemplación de la presente invención. Por lo tanto, la presente invención se debe limitar solo a las reivindicaciones adjuntas.

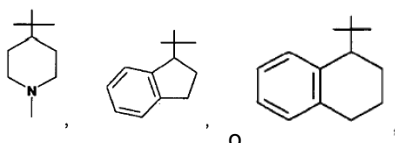
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde

- 5 R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₄, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄, alquil C₁₋₆cicloalquiloC₃₋₁₄, grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros alquilo C₁₋₆, grupo heteroarilo de 5-14 miembros alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆OR⁷, alquil C₁₋₆NR⁵R⁶, alcoxi C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄, alquil C₁₋₆CN, o alquil C₁₋₆C(O)OR⁷, que se puede sustituir o no sustituir con uno o más de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄, hidroxilo, alquilhalo C₁₋₆, alcoxihalo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄, C(O)OR⁸, CN, oxo, o NR⁹R¹⁰;
- 10 R² es H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxilo, o halo;
- R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₄, o halo, que se puede sustituir o no sustituir;
- R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₄, un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, C(O)OR¹¹, o C(O)R¹¹, que se puede sustituir o no sustituir;
- X es N o CR¹² en donde R¹¹ y R¹² son independientemente H, halógeno, o alquilo C₁₋₆.
- 15 2. El compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₄, arilo C₆₋₁₄, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, alquil C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄, alquil C₁₋₆cicloalquilo C₃₋₁₄, grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros alquilo C₁₋₆, o grupo heteroarilo de 5-14 miembros alquilo C₁₋₆, que se puede sustituir o no sustituir con uno o más de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄, hidroxilo, alquilhalo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄.
- 20 3. El compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en donde R¹ Es cicloalquilo C₃₋₁₄, arilo C₆₋₁₄, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, alquilo C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄, o alquil C₁₋₆cicloalquilo C₃₋₁₄, que se puede sustituir o no sustituir con uno o más de alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₄.
4. El compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₄.
- 25 5. El compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde uno de R³ y R⁴ es H y el otro de R³ y R⁴ es alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₄.
6. El compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R⁴ es H y R³ es metilo, etilo, o propilo.
7. El compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde X es N o CH.
- 30 8. El compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde X es N.
9. El compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde R¹ se selecciona de:



y

R³ es metilo o isopropilo.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
- 5 11. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
12. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones la reivindicación 1-9 para uso en la inhibición de la proliferación celular en una célula o mamífero en necesidad de este.
13. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 para uso en medicina.
14. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 para uso en cáncer.
- 10 15. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 en combinación con otro agente.