

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 765**

51 Int. Cl.:  
**C07D 231/14** (2006.01)  
**C07D 233/90** (2006.01)  
**C07D 277/56** (2006.01)  
**A61K 31/426** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07755181 .0**  
96 Fecha de presentación: **11.04.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2007732**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.12.2008**

54 Título: **Tiazoles, imidazoles y pirazoles útiles como inhibidores de proteína quinasas**

30 Prioridad:  
**11.04.2006 US 791083 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2012**

73 Titular/es:  
**VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.**  
**130 WAVERLY STREET**  
**CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:  
**JIMENEZ, Juan-Miguel;**  
**KNEGTEL, Ronald;**  
**ROBINSON, Daniel y**  
**COLLIER, Philip**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 376 765 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

Tiazoles, imidazoles y pirazoles útiles como inhibidores de proteína quinasas

**Campo técnico de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

10 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha estado ayudada enormemente en los últimos años por 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 exhaustivo es la de proteína quinasas.

15 Las proteína quinasas constituyen una numerosa familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una diversidad de procesos de transducción de señal dentro de la célula (Véase, Hardie, G. y Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I y II, Academic Press, San Diego, CA: 1995). Las proteína quinasas se piensa que 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 de 250-300 aminoácidos similar. Las quinasas se pueden clasificar en familias por los sustratos que las mismas fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que corresponden en general a cada una de estas familias de quinasas (véase, por ejemplo, Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton y col., Science 1991, 253, 407-414; Hiles y col., Cell 1992, 70, 419-429; Kunz y col., Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos y col., EMBO J. 1994, 13, 2352-2361).

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

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

30 Una familia de quinasas de interés particular es la familia Src de quinasas. Estas quinasas están implicadas en cáncer, disfunción del sistema inmune y enfermedades de remodelación ósea. Para recapitulaciones generales, véanse Thomas y Brugge, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 1997, 13, 513; Lawrence y Niu, Pharmacol. Ther. 1998, 77, 81; Tatosyan y Mizenina, Biochemistry (Moscú) 2000, 65, 49-58; Boschelli y col., Drugs of the Future 2000, 25(7), 717.

35 Los miembros de la familia Src incluyen las siguientes ocho quinasas en mamíferos: Src, Fyn, Yes, Fgr, Lyn, Hck, Lck, y Blk. Estas son proteína quinasas no receptoras que varían en masa molecular desde 52 hasta 62 kD. Todas se caracterizan por una organización estructural común que consta de seis dominios funcionales diferentes: dominio de homología de Src 4 (SH4), un dominio único, dominio SH3, dominio SH2, un dominio catalítico (SH1) y una región reguladora C terminal. Tatosyan y col. Biochemistry (Moscú) 2000, 65, 49-58.

40 En base a estudios publicados, las quinasas Src se consideran dianas terapéuticas potenciales para diversas enfermedades humanas. Los ratones que carecen de Src desarrollan osteopetrosis o acumulación ósea, debido a una resorción ósea deprimida por los osteoclastos. Esto sugiere que la osteoporosis que se produce como resultado de la resorción ósea anormalmente elevada se puede tratar inhibiendo Src. Soriano y col., Cell 1992, 69, 551 y Soriano y col., Cell 1991, 64, 693.

55 La supresión de destrucción ósea artrítica se ha conseguido mediante la sobreexpresión de CSK en sinoviocitos y osteoclastos reumatoides. Takayanagi y col., J. Clin. Invest. 1999, 104, 137. La CSK, o quinasa Src C-terminal,

fosforila y de ese modo inhibe la actividad catalítica de Src. Esto implica que la inhibición de Src puede evitar la destrucción articular que es característica en pacientes que sufren de artritis reumatoide. Boschelli y col., *Drugs of the Future* 2000, 25(7), 717.

5 La Src también juega un papel en la replicación del virus de la hepatitis B. El factor de transcripción codificado viralmente HBx activa Src en una etapa necesaria para la propagación del virus. Klein y col., *EMBO J.* 1999, 18, 5019, y Klein y col., *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 6427.

10 Una serie de estudios han relacionado la expresión de Src con cánceres tales como cáncer de colon, mamario, hepático y pancreático, determinadas leucemias de linfocitos B y linfomas. Talamonti y col., *J. Clin. Invest.* 1993, 91, 53; Lutz y col., *Biochem. Biophys. Res.* 1998 243, 503; Rosen y col., *J. Biol. Chem.* 1986, 261, 13754; Bolen y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 1987, 84, 2251; Masaki y col., *Hepatology* 1998, 27, 1257; Biscardi y col., *Adv. Cancer Res.* 1999, 76, 61; Lynch y col., *Leukemia* 1993, 7, 1416. Adicionalmente, Src antisentido expresada en células tumorales de ovario y de colon ha demostrado inhibir el crecimiento tumoral. Wiener y col., *Clin. Cancer Res.*, 1999, 5, 2164; Staley y col., *Cell Growth Diff.* 1997, 8, 269.

15 Otra quinasas de la familia Src también son dianas terapéuticas potenciales. Lck juega un papel en la señalización de linfocitos T. Los ratones que carecen del gen de Lck tienen una mala capacidad de desarrollar timocitos. Los linfocitos T que carecen de Lck se demuestra que están gravemente perjudicados en la fosforilación de tirosina por TCR y la activación posterior a través de TCR. Straus y col., *Cell* 1992, 70, 585; Chan y col., *Ann. Rev. Immunol.* 1994, 12, 555; Weiss y col., *Cell* 1994, 76, 263; Hanke y col., *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 695; Van Oers y col., *Immunity* 1996, 5, 429. La función de Lck como un activador positivo de la señalización de linfocitos T sugiere que los inhibidores de Lck pueden ser útiles para tratar trastornos mediados por linfocitos T tales como enfermedades autoinmunes e inflamatorias y en la prevención de rechazo de trasplante de órgano sólido. Molina y col., *Nature*, 1992, 357, 161; Hanke y col., *Inflammation Res.* 1995, 44, 357. Hck, Fgr y Lyn se han identificado como mediadores importantes de señalización de integrina en leucocitos mieloides. Lowell y col., *J. Leukoc. Biol.*, 1999, 65, 313. Por lo tanto, la inhibición de estos mediadores de quinasas puede ser útil para tratar la inflamación. Boschelli y col., *Drugs of the Future* 2000, 25(7), 717. El documento WO 2005/012256 A describe compuestos de 1H-pirazol 3,4-disustituido y su uso como quinasas dependientes de ciclina (CDK) y moduladores de glucógeno sintetasa quinasas-3 (GSK-3). Parang, K., *Expert Opin. Ther. Patents*, 2005, 15, 9, 1183-1207 describe inhibidores de quinasas Src.

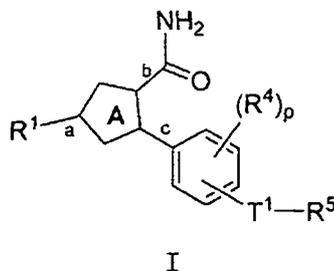
### Sumario de la invención

30 Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como inhibidores de proteína quinasas. En algunas realizaciones, estos compuestos son eficaces como inhibidores de la familia Src de proteína quinasas; en algunas realizaciones, como inhibidores de proteína quinasas Lck. Estos compuestos tienen la fórmula I, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para tratar o prevenir una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones, incluyendo, pero sin limitación, una enfermedad autoinmune, inflamatoria, proliferativa o hiperproliferativa, una enfermedad mediada por el sistema inmune o una enfermedad ósea. Los compuestos proporcionados por la presente invención también son útiles para el estudio de quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de rutas de transducción de señal intracelulares mediadas por tales quinasas y la evaluación comparativa de inhibidores de quinasas nuevos.

### Descripción detallada de la invención

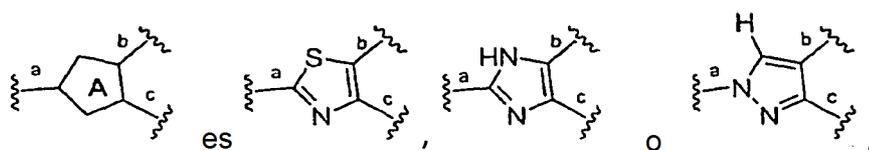
40 La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que

45  $R^1$  es un cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 0-4  $J^1$ ; el Anillo



- 5  $R^4$  es H, alifático  $C_{1-6}$ , cicloalifático  $C_{3-6}$ , halo(alifático  $C_{1-4}$ ), heterociclilo de 3 a 8 miembros, halo,  $NO_2$ , CN, OH,  $OR''$ , SH,  $SR''$ ,  $NH_2$ ,  $N(H)R''$ ,  $N(R'')_2$ , COH,  $COR''$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2R''$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR''$ ,  $C(O)NR''_2$ ,  $OC(O)R''$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $OC(O)NHR''$ ,  $OC(O)N(R'')_2$ ,  $N(H)C(O)R''$ ,  $N(R'')C(O)R''$ ,  $N(H)CO_2R''$ ,  $N(R'')CO_2R''$ ,  $N(H)CO_2H$ ,  $N(R'')CO_2H$ ,  $N(H)CONH_2$ ,  $N(H)C(O)N(H)R''$ ,  $N(H)C(O)N(R'')_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2N(H)R''$ ,  $SO_2N(R'')_2$ ,  $N(H)SO_2R''$ ,  $N(R'')SO_2R''$ ,  $P(O)R'$ ,  $P(O)_2R'$ ,  $P(O)R'_2$  o  $P(O)OR'_2$ ;
- 10  $R''$  es alifático  $C_{1-6}$  sin sustituir o haloalifático  $C_{1-4}$ ; o dos grupos  $R''$ , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo monocíclico no aromático sin sustituir de 3-8 miembros que tiene 0-1 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S;
- $T^1$  es una cadena alifática  $C_{1-6}$  en la que 0-3 unidades de metileno de la cadena están opcionalmente reemplazadas con  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(=NR)-$ ,  $-C(=NOR)-$ ,  $-SO-$  o  $-SO_2-$ ; cada  $T^1$  está opcionalmente sustituido con 0-2  $J^1$ ;
- 15  $R^5$  es un anillo aromático de 5-10 miembros que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; cada  $R^5$  está opcionalmente sustituido con 0-5  $J^5$ ;
- 20  $J^5$  es H, alifático  $C_{1-6}$ , cicloalifático  $C_{3-8}$ , halo(alifático  $C_{1-4}$ ), heterociclilo de 3-8 miembros, halo,  $NO_2$ , CN, OH,  $OR'$ , SH,  $SR'$ ,  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $N(R')_2$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)R'$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2R'$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)N(H)R'$ ,  $C(O)NR'_2$ ,  $OC(O)R'$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(H)R'$ ,  $OC(O)NR'_2$ ,  $N(H)C(O)R'$ ,  $N(R')C(O)R'$ ,  $N(H)CO_2R'$ ,  $N(R')CO_2R'$ ,  $N(H)CO_2H$ ,  $N(R')CO_2H$ ,  $N(H)CONH_2$ ,  $N(H)C(O)N(H)R'$ ,  $N(H)C(O)NR'_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2N(H)R'$ ,  $SO_2NR'_2$ ,  $N(H)SO_2R'$ ,  $N(R')SO_2R'$ ,  $P(O)R'$ ,  $PO_2R'$ ,  $P(O)R'_2$  o  $P(O)(OR')_2$ ;
- $R$  es H o alifático  $C_{1-6}$  sin sustituir;
- 25  $R'$  es alifático  $C_{1-6}$  sin sustituir o haloalifático  $C_{1-4}$ ; o dos grupos  $R'$ , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo monocíclico no aromático sin sustituir de 3-8 miembros que tiene 0-1 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S;
- $J^1$  es  $M^1$  o  $-Y^1M^1$ ;
- cada  $Y^1$  es independientemente un alifático  $C_{1-6}$  sin sustituir opcionalmente reemplazado con 0-3 apariciones de  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-SO-$  o  $-SO_2-$ ;
- 30 cada  $M^1$  es independientemente H, alifático  $C_{1-6}$ , cicloalifático  $C_{3-8}$ , halo(alifático  $C_{1-4}$ ),  $-O$ (haloalifático  $C_{1-4}$ ), heterociclilo de 3-8 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, halo,  $NO_2$ , CN, OH,  $OR'$ , SH,  $SR'$ ,  $NH_2$ ,  $N(H)R'$ ,  $N(R')_2$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)R'$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2R'$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)N(H)R'$ ,  $C(O)NR'_2$ ,  $OC(O)R'$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $OC(O)N(H)R'$ ,  $OC(O)NR'_2$ ,  $N(H)C(O)R'$ ,  $N(R')C(O)R'$ ,  $N(H)CO_2R'$ ,  $N(R')CO_2R'$ ,  $N(H)CO_2H$ ,  $N(R')CO_2H$ ,  $N(H)C(O)NH_2$ ,  $N(H)C(O)N(H)R'$ ,  $N(H)C(O)NR'_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR'$ ,  $SO_2N(R')_2$ ,  $NHSO_2R'$ ,  $NR'SO_2R'$ ,  $P(O)R'$ ,  $PO_2R'$ ,  $P(O)R'_2$ , o  $P(O)(OR')_2$ ;
- 35 cada  $R^4$ ,  $J^5$  y  $M^1$  está independientemente y opcionalmente sustituido con 0-5 J;
- 40 cada  $J^T$  y J es independientemente H, halo, alifático  $C_{1-6}$ , cicloalifático  $C_{3-6}$ ,  $NO_2$ , CN,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alifático  $C_{1-4}$ ),  $-N$ (alifático  $C_{1-4}$ ) $_2$ ,  $-OH$ ,  $-O$ (alifático  $C_{1-4}$ ), COH,  $-C(O)$ (alifático  $C_{1-4}$ ),  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)N(H)$ (alifático  $C_{1-4}$ ),  $C(O)N$ (alifático  $C_{1-4}$ ) $_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ (alifático  $C_{1-4}$ ),  $-O$ (haloalifático  $C_{1-4}$ ) o halo(alifático  $C_{1-4}$ );

p es 0-4.

45 Estos compuestos, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar o reducir la gravedad de una diversidad de trastornos, incluyendo hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, cáncer, tratamiento sintomático de metástasis ósea, enfermedad de Paget, enfermedades autoinmunes, tales como rechazo a trasplante, alergias, artritis reumatoide y leucemia.

Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos anteriormente de forma general, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies desveladas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, deben aplicarse las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. Para los

propósitos de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, se describen principios generales de química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, los contenidos completos de los mismos se incorporan en el presente documento por referencia.

Como se describe en el presente documento, un intervalo numérico especificado de átomos incluye cualquier número entero del mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene 1-4 átomos podría tener 1; 2, 3 ó 4 átomos.

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

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

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

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

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

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

Los grupos cíclicos, (por ejemplo, cicloalifático y heterocíclicos), pueden estar linealmente condensados, puenteados o ser espirocíclicos.

El término "heteroátomo" se refiere a uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en

pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

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

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

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalifático" y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los términos "halógeno", "halo" y "hal" significan F, Cl, Br o I.

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

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

20 Los términos "grupo protector" y "grupo de protección", como se usan en el presente documento, son intercambiables y se refieren a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales deseados en un compuesto con múltiples sitios reactivos. En ciertas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, o preferentemente todas, las siguientes características: a) se añade selectivamente a un grupo funcional con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es b) estable a las reacciones que suceden en uno o más de los otros sitios reactivos; y c) se elimina selectivamente con buen rendimiento mediante reactivos que no atacan al grupo funcional desprotegido regenerado.

30 Como entenderá un experto en la materia, en algunos casos, los reactivos no atacan otros grupos reactivos en el compuesto. En otros casos, los reactivos también pueden reaccionar con otros grupos reactivos en el compuesto. Se detallan grupos protectores ejemplares en Greene, T.W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro), los contenidos completos del mismo se incorporan en el presente documento por referencia. La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a unos agentes usados para bloquear uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características ilustradas anteriormente, y también se detallan ciertos grupos protectores de nitrógeno ejemplares en el Capítulo 7 en Greene, T.W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999, los contenidos completos del mismo se incorporan en el presente documento por referencia.

40 En algunas realizaciones, las unidades de metileno de una cadena alifática o alquilo pueden reemplazarse opcionalmente por otro átomo o grupo. Los ejemplos de dichos átomos o grupos incluirían, pero sin limitación, -NR-, -O-, -C(O)-, -C(=N-CN)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-. Estos átomos o grupos pueden combinarse para formar grupos más grandes. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, pero sin limitación, -OC(O)-, -C(O)CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR- y -NRSO<sub>2</sub>NR-, en los que R se define en el presente documento.

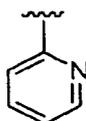
45 A menos que se especifique lo contrario, los reemplazos opcionales forman un compuesto químicamente estable. Pueden suceder reemplazos opcionales tanto dentro de la cadena como en el extremo de la cadena; es decir en el punto de unión y/o también en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales también pueden ser adyacentes entre sí dentro de una cadena siempre y cuando de cómo resultado un compuesto químicamente estable.

Los reemplazos opcionales también pueden reemplazar por completo todos los átomos de carbono en una cadena. Por ejemplo, un alifático C<sub>3</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por -NR-, -C(O)- y -NR- para formar -

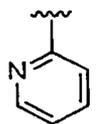
NRC(O)NR- (una urea).

A menos que se especifique lo contrario, si el reemplazo sucede en el extremo terminal, el átomo de reemplazo se une a un H en el extremo terminal. Por ejemplo, si  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  estuviera opcionalmente reemplazado con  $-\text{O}-$ , el compuesto resultante podrá ser  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .

- 5 A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales y rotacionales) de la estructura. Por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros conformacionales (z) y (E) se incluyen en la presente invención. Como entenderá un experto en la materia, un sustituyente puede girar libremente entorno a cualquiera de los enlaces giratorios. Por
- 10 ejemplo, un sustituyente representado como



también representa



- 15 Por lo tanto, isómeros estereoquímicos sencillos, así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales o rotacionales de los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la invención.

A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

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

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

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

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

- 40 Son ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros procedimientos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato,
- 45 hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato,

succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales obtenidas a partir de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y  $N^+$ (alquil  $C_{1-4}$ )<sub>4</sub>. La presente invención también prevé la cuaternización de cualquiera de los grupos que contienen nitrógeno de los compuestos desvelados en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización.

5

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

10

15 Se usan las siguientes abreviaturas:

DMSO dimetilsulfóxido

DCM diclorometano

THF tetrahidrofurano

ATP adenosin trifosfato

20 HEPES ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico

RMN resonancia magnética nuclear

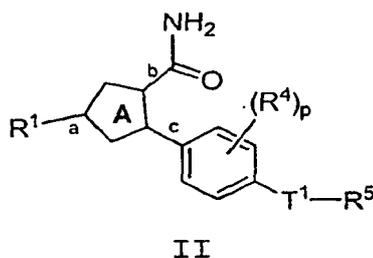
HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento

CLEM cromatografía líquida-espectrometría de masas

Tr tiempo de retención

25 TBABr<sub>3</sub> tribromuro de tetrabutilamonio

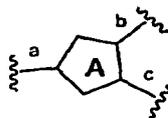
Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula II:



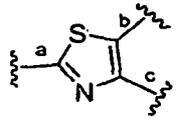
en la que  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $T^5$ ,  $T^1$ , el Anillo A y p se definen en el presente documento.

30 En una realización de la presente invención,  $R^1$  es un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros. En otra realización,  $R^1$  es ciclopentilo. En otra realización más,  $R^1$  es ciclohexilo.

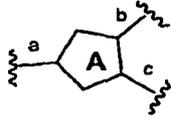
En algunas realizaciones, el Anillo



es

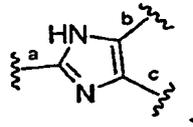


En otras realizaciones, el Anillo

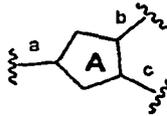


es

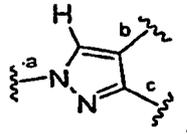
5



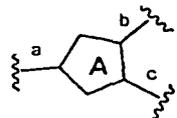
En otras realizaciones más, el Anillo



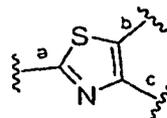
es



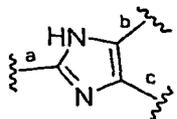
10 En algunas realizaciones, el Anillo



es



o



15

En algunas realizaciones de la presente invención,  $R^4$  es H, halo, alifático  $C_{1-6}$ , cicloalifático  $C_{3-6}$ ,  $NO_2$ , CN,  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $-N(\text{alifático } C_{1-4})_2$ ,  $-OH$ ,  $-O(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $COH$ ,  $-CO(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $CONH_2$ ,  $CONH(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $CON(\text{alifático } C_{1-4})_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $-O(\text{haloalifático } C_{1-4})$  o halo(alifático  $C_{1-4}$ ).

5 En algunas realizaciones,  $T^1$  es O, N, S,  $-C(O)N(R)-$  o  $-N(R)C(O)-$ . En otras realizaciones,  $T^1$  es O. En algunas realizaciones, R es H.

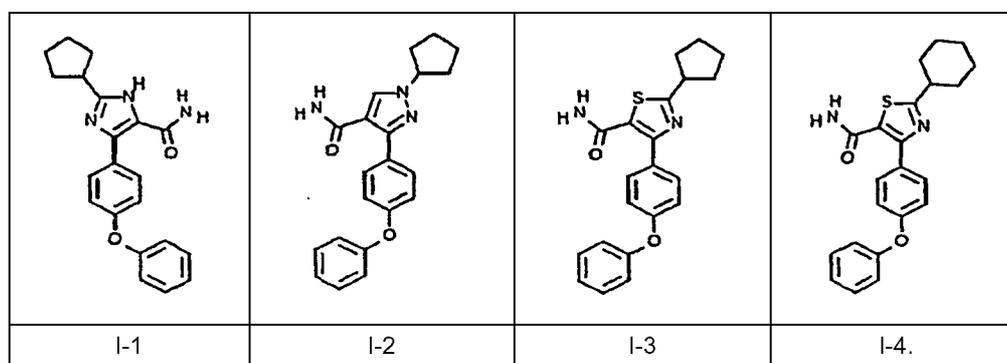
En una realización de la presente invención,  $R^5$  es un indol opcionalmente sustituido. En otra realización,  $R^5$  es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido de 6 miembros. En algunas realizaciones,  $R^5$  es fenilo opcionalmente sustituido.

10 En algunas realizaciones,  $J^5$  es H, halo, alifático  $C_{1-6}$ , cicloalifático  $C_{3-6}$ ,  $NO_2$ , CN,  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $-N(\text{alifático } C_{1-4})_2$ ,  $-OH$ ,  $-O(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $COH$ ,  $-CO(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $CONH_2$ ,  $CONH(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $CON(\text{alifático } C_{1-4})_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $-O(\text{haloalifático } C_{1-4})$  o halo(alifático  $C_{1-4}$ ).

Para evitar dudas, debe entenderse que en una cierta realización p es 0,  $T^1$  es O,  $R^5$  es fenilo opcionalmente sustituido y  $R^1$  ciclopentilo o ciclohexilo.

En ciertas realizaciones, las variables se definen como se representan en los compuestos I-1, I-2, I-3 e I-4.

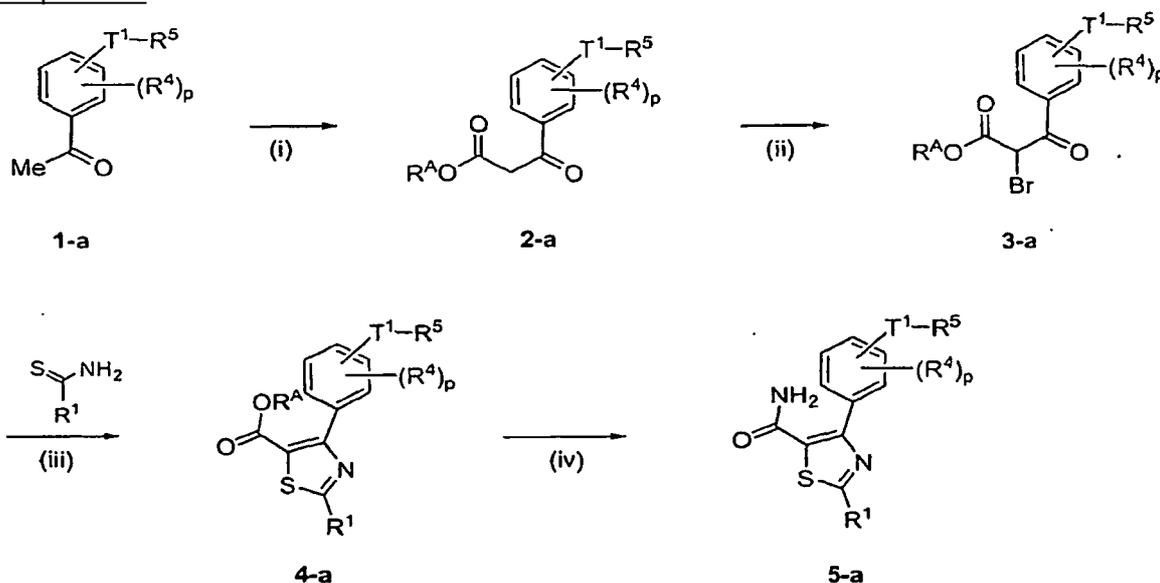
15 Una realización proporciona los siguientes compuestos:



#### Metodología sintética general

20 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en general por procedimientos tales como los que se representan a continuación en los esquemas generales y los ejemplos representativos que les siguen. A menos que se especifique lo contrario, el anillo A,  $T^1$ ,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^A$  y p son como se definen en el presente documento.

#### Esquema 1



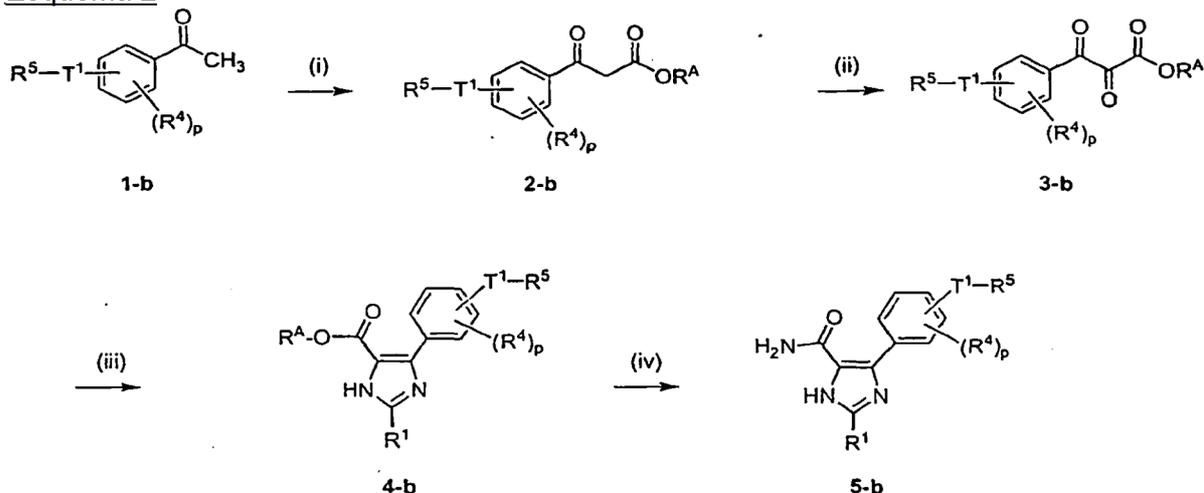
Reactivos y condiciones: (i) NaH después  $CO(OMe)_2$ , tolueno, (ii)  $TBABr_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , reflujo, (iii) EtOH, reflujo, (iv)  $NH_3$

en MeOH, tubo cerrado herméticamente, 90 °C

El Esquema 1 anterior muestra una ruta sintética general que se usa para preparar los compuestos **5-a** (compuestos de fórmula I en la que el Anillo A es tiazolilo y T<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y p son como se describen en el presente documento). Los compuestos de fórmula **5-a** pueden prepararse a partir del intermedio **1-a**. La formación del derivado **2-a** se lleva a cabo tratando el intermedio **1-a** con una base correspondiente y carbonato de dimetilo. La bromación de **2-a** usando TBABr<sub>3</sub> conduce a la formación de **3-a**, que puede hacerse reaccionar con una tiamida correspondiente para dar **4-a**. Esta reacción se amolda a una diversidad de derivados de tioamidas R<sup>2</sup>C(S)NH<sub>2</sub>. Después, el éster en **4-a** puede convertirse en una amida en condiciones de formación de amida adecuadas.

5

**Esquema 2**



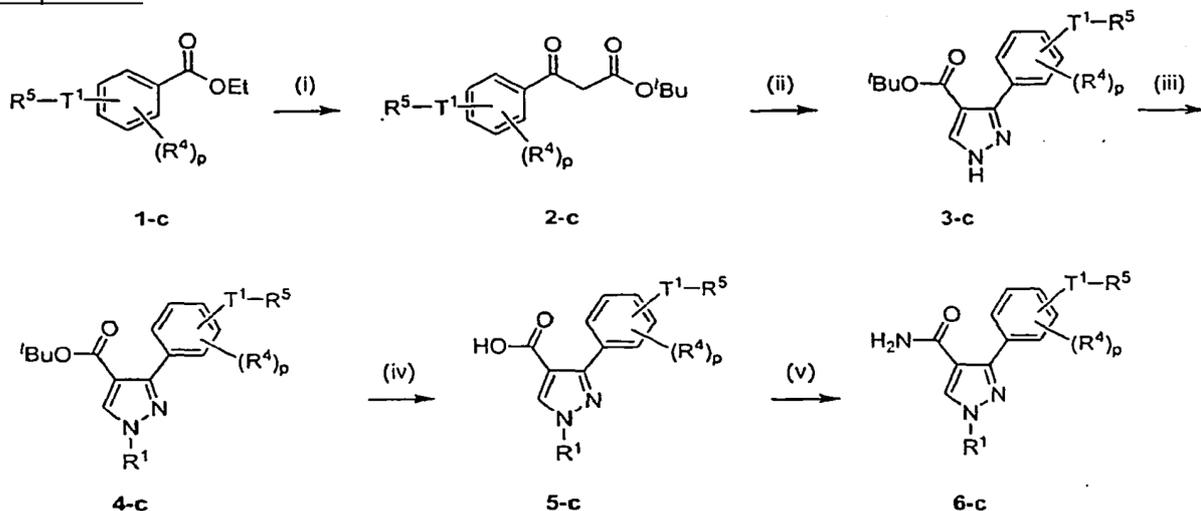
10 **Reactivos y condiciones:**(i) NaH, THF, reflujo después EtOCOOEt, (ii) peryodinano Dess-Martin, piridina, DCM, (iii) R<sup>2</sup>CHO, NH<sub>4</sub>OAc, AcOH, 65 °C (iv) NH<sub>4</sub>OH, MeOH, 80 °C.

El Esquema 2 anterior muestra una ruta sintética general que se usa para preparar los compuestos **5-b** (compuestos de fórmula I en la que el Anillo A es imidazolilo y T<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y p son como se describen en el presente documento). Los compuestos de fórmula **5-b** pueden prepararse a partir de intermedios **1-b**. La formación de derivados **2-b** se lleva a cabo tratando el intermedio **1-b** con una base y carbonato de dietilo. La reacción de **2-b** con peryodinano Dess-Martin, seguido de ciclación con un aldehído R<sup>1</sup>CHO da los intermedios **4-b**. La reacción se amolda a una diversidad de aldehídos R<sup>1</sup>CHO. Finalmente, los derivados **5-b** se prepararon de acuerdo con la etapa (iv) del Esquema 1.

15

El compuesto I-1 se preparó como se muestra en el Esquema 2.

**Esquema 3**



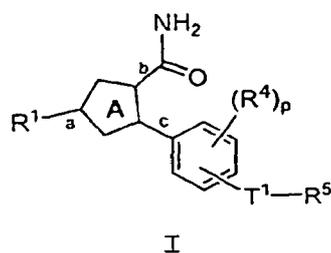
20

Reactivos y condiciones:(i) LDA, THF después MeCOO<sup>t</sup>Bu, (ii) a) reactivo de Brederick, THF, reflujo, a) H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH, reflujo, (iii) R<sup>2</sup>X, NaH, DMF, (iv) TFA, DCM, (v) COIm<sub>2</sub>, DMF, después NH<sub>3(gas)</sub>.

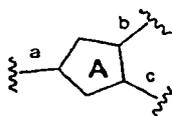
El esquema 3 anterior muestra una ruta sintética general que se usa para preparar los compuestos **6-c** (compuestos de fórmula I, en la que el Anillo A es pirazolilo y T<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y p con cómo se describen en el presente documento).  
 5 Los compuestos de fórmula **6-c** pueden prepararse a partir de los intermedios **1-c**. La formación de derivados **2-c** se lleva a cabo tratando el intermedio **1-c** con una base y acetato de *terc*-butilo. La reacción de **2-c** con reactivo de Brederick seguido de ciclación con hidrazina produce los intermedios **3-c**, que pueden alquilarse con un haluro de alquilo R<sup>1</sup>X para dar compuestos de fórmula **4-c**. La reacción se amolda a una diversidad de haluros de alquilo R<sup>1</sup>X. Lak saponificación de ésteres *terc*-butílicos **4-c** conduce a los compuestos **5-c**. Finalmente, los derivados **6-c** se prepararon de acuerdo la etapa (iv) del Esquema 1.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención.

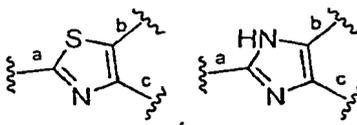
Una realización de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:



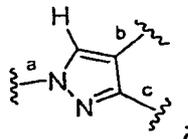
15 en la que el anillo



es

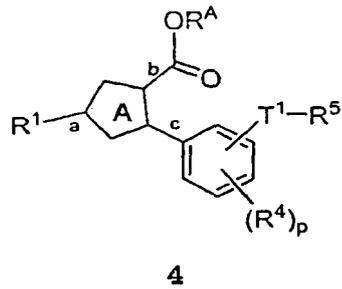


o



20

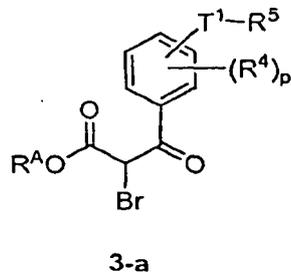
y R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, T<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y p se definen en el presente documento; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 4;



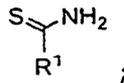
en la que el anillo A, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, T<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y p se definen en el presente documento y R<sup>A</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

5 en condiciones de formación de amida adecuadas para formar el compuesto de fórmula I. Las condiciones de formación amidas adecuadas incluyen, pero sin limitación, calentar un éster con amoniaco/MeOH, activar un ácido carboxílico con un agente de activación, tal como carbonil diimidazol, y después agitar el ácido activado en presencia de gas de amoniaco. En algunas realizaciones, cuando el Anillo A es tiazolilo o imidazolilo, R<sup>A</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. Cuando el Anillo A es pirazolilo, R<sup>A</sup> es H.

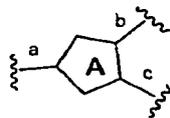
Otra realización comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3-a:



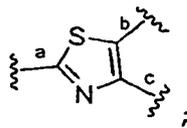
10 en la que T<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y p se definen en el presente documento; con



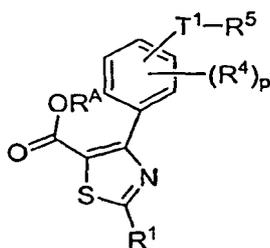
en la que R<sup>1</sup> es como se define en el presente documento; en condiciones de desplazamiento y ciclación adecuadas para formar un compuesto de fórmula 4-a (un compuesto de fórmula 4 en la que el anillo



15 es



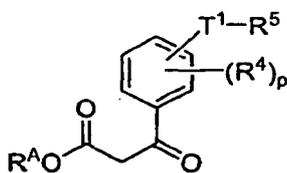
R<sup>A</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, T<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y p con cómo se definen de acuerdo con la reivindicación 1):



4-a

Las condiciones de desplazamiento y ciclación adecuadas incluyen calentar la tioamida y el cetoéster en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol.

Otra realización comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2-a:

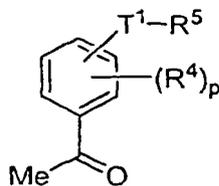


2-a

5

en la que  $T^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen en el presente documento; y  $R^A$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; con un agente de halogenación (por ejemplo, tribromuro de tetrabutil amonio) para formar un compuesto de fórmula 3-a.

Otra realización comprende la etapa de mezclar un compuesto de fórmula 1-a:

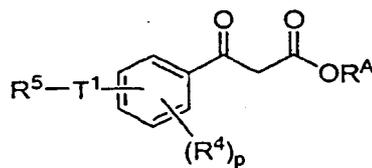


1-a

- 10 en la que  $T^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen en el presente documento; con carbonato de dimetilo y una base en un disolvente adecuado para formar el compuesto de fórmula 2-a. Los ejemplos de bases incluyen, pero sin limitación, NaH. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, tolueno. En algunas realizaciones, se usa ácido acético para interrumpir la reacción.

Otra realización comprende las etapas de:

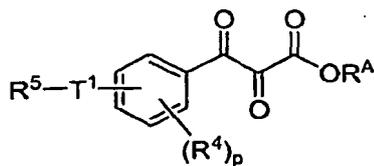
- 15 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2-b;



2-b

en la que  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen en el presente documento; y  $R^A$  es alquilo  $C_{1-6}$ ;

en condiciones de oxidación adecuadas para formar un compuesto de fórmula 3-b:



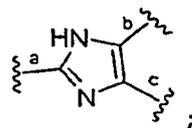
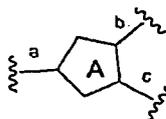
**3-b** ;

en la que  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen en el presente documento; y  $R^A$  es alquilo  $C_{3-6}$ ; y

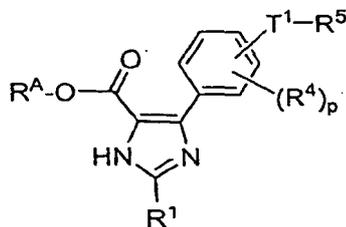
b) ciclar el compuesto de fórmula 3-b con  $R^1CHO$  en condiciones de ciclación adecuadas para formar un compuesto de fórmula 4 (Un compuesto de fórmula 4 en la que el anillo

5

es



$R^A$  es alquilo  $C_{1-6}$ , y  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen de acuerdo con la reivindicación 1):

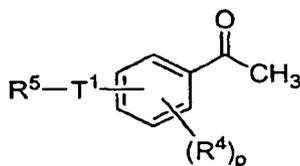


**4-b**

10 en la que  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen en el presente documento; y  $R^A$  es alquilo  $C_{1-6}$ .

Las condiciones de ciclación adecuadas incluyen, pero sin limitación,  $NH_4OAc$  y  $AcOH$  a  $65\text{ }^\circ C$ . Las condiciones de oxidación adecuadas incluyen, pero sin limitación, tratamiento con peryodinato Dess-Martin.

Una realización comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1-b:

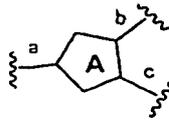


**1-b**

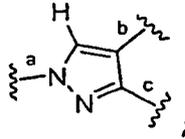
15 en la que  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen en el presente documento;

con una base adecuada y carbonato de dietilo en condiciones adecuadas; para formar un compuesto de fórmula 2-b.

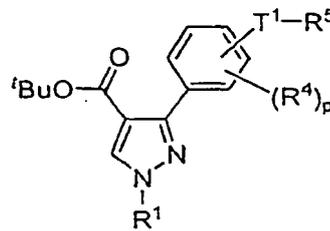
Otra realización comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 4-c (Un compuesto de fórmula 4 en la que el anillo



es



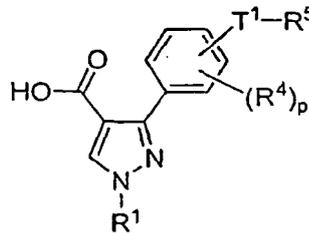
R<sup>A</sup> es t-Butilo y R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, T<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y p se definen de acuerdo con la reivindicación 1):



4-c

5

en condiciones de saponificación adecuadas para formar un compuesto de fórmula 5-c:

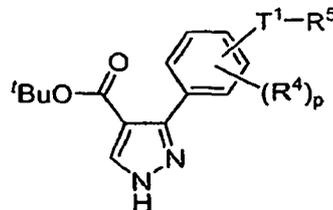


5-c

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, T<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y p se definen en el presente documento. Las condiciones de saponificación adecuadas incluyen, pero sin limitación, agitar el compuesto en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético) y un disolvente (por ejemplo, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

10

Otra realización más comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3-c:



3-c

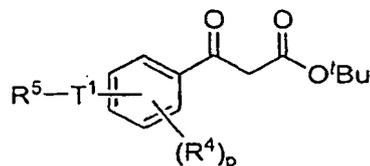
en la que R<sup>4</sup>, T<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y p se definen en el presente documento;

con una base adecuada (por ejemplo, NaH) y un haluro de alquilo R<sup>1</sup>X, en el que X es un halo seleccionado entre F, Br e I y R<sup>1</sup> se define de acuerdo con la reivindicación 1; para formar un compuesto de fórmula 4-c en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, T<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y p se definen en el presente documento.

15

Otra realización más comprende las etapas de

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2-c:



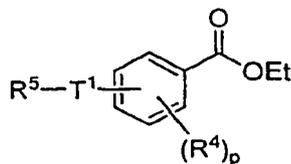
2-c

en la que  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen en el presente documento;

5 con reactivo de Brederick; y

b) ciclar el compuesto resultante con hidrazina para formar un compuesto de fórmula 3-c; en la que  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen de acuerdo con la reivindicación 1.

Una realización comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1-c:



1-c

10 en la que  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen en el presente documento;

con una base adecuada (por ejemplo, *n*-BuLi y diisopropil etilamina) y acetato de *tert*-butilo en condiciones adecuadas (por ejemplo, agitando en THF anhidro a -78 °C) para formar un compuesto de fórmula 2-c, en la que  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen en el presente documento.

#### Utilidad como inhibidores de proteína quinasa

15 La presente invención proporciona compuestos y composiciones que son útiles como inhibidores de proteína quinasas. En algunas realizaciones, las proteína quinasas son quinasas de la familia Src. En algunas realizaciones, Lck.

20 Como inhibidores de proteína quinasas, los compuestos y composiciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que una proteína quinasa está implicada en la enfermedad, afección o trastorno. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que una proteína quinasa está implicada en la patología. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la inhibición de la actividad enzimática está implicada en el tratamiento de la enfermedad. Los

25 compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno con compuestos que inhiben la actividad enzimática mediante la unión a la proteína quinasa. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno de quinasa mediante la inhibición de la actividad enzimática de la quinasa con un inhibidor de proteína quinasa.

30 En algunas realizaciones, dicho inhibidor de proteína quinasa es un inhibidor de la familia de quinasas Src. En algunas realizaciones, dicho inhibidor de proteína quinasa es un inhibidor de quinasa LCK.

35 Como inhibidores de proteína quinasas, los compuestos y composiciones de la presente invención son también útiles en muestras biológicas. Un aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de la proteína quinasa en una muestra biológica, procedimiento que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, significa una muestra que no es una muestra *in vivo*, tal como una muestra *in vitro* o *ex vivo*, incluyendo, sin limitación cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido

de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

5 La inhibición de la actividad de proteína quinasa en una muestra biológica es útil para una diversidad de fines que se conocen por un experto en la materia. Los ejemplos de tales fines incluyen, pero sin limitación, transfusión sanguínea, trasplante de órgano y almacenamiento de muestra de ensayo biológica.

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

10 La actividad de los compuestos como inhibidores de proteína quinasa se puede ensayar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de quinasa o de una actividad de ATPasa de la quinasa activada. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor de unirse a la proteína quinasa y se pueden medir marcando radiactivamente el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/quinasa y determinando la cantidad de marcador radiactivo unido o desarrollando un  
15 experimento de competición en el que se incuban inhibidores nuevos con la quinasa unida a radioligandos conocidos.

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos que son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen, pero sin limitación, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, enfermedades mediadas por el sistema inmune, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con hormonas, alergias, asma y enfermedad de Alzheimer.  
20

Por ejemplo, la presente invención proporciona compuestos que son útiles para tratar enfermedades del tracto respiratorio incluyendo, sin limitación, enfermedades obstructivas reversibles de las vías respiratorias incluyendo asma, tales como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca y al polvo, particularmente asma crónica o  
25 inveterada (por ejemplo hipersensibilidad de las vías respiratorias por asma tardía) y bronquitis. Enfermedades adicionales incluyen, sin limitación, aquellas afecciones caracterizadas por inflamación de la membrana mucosa nasal, incluyendo rinitis aguda, rinitis alérgica, rinitis atrófica y rinitis crónica, incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo rinitis cruposa, fibrinosa y pseudomembranosa y rinitis escrofulosa, rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) y  
30 rinitis vasomotora, sarcoidosis, enfermedad pulmonar del granjero y enfermedades relacionadas, pulmón fibroide y neumonía intersticial idiopática.

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos que son útiles para tratar enfermedades de los huesos y articulaciones incluyendo, sin limitación, (formación de pannus en) artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de  
35 Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica.

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos que son útiles para tratar enfermedades y trastornos de otros tejidos y enfermedad sistémica, incluyendo, sin limitación, esclerosis múltiple, aterosclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, fascitis por eosinofilia, síndrome de hiper IgE, lepra  
40 lepromatosa, síndrome de Sezary y púrpura trombocitopenia idiopática, reestenosis a continuación de angioplastia, tumores (por ejemplo, leucemia, linfomas), aterosclerosis y lupus eritematoso sistémico.

Otros aspecto de la presente invención proporciona compuestos que son útiles para rechazo de aloinjerto, incluyendo, sin limitación, rechazo de aloinjerto agudo y crónico a continuación, por ejemplo, de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y enfermedad crónica de injerto contra huésped.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en un procedimiento para el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad seleccionada entre una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa, tal como cáncer, una enfermedad mediada por el sistema inmune, una enfermedad ósea, una enfermedad metabólica, una enfermedad neurológica o neurodegenerativa, una enfermedad cardiovascular, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer o una enfermedad relacionada con hormonas,  
50 que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto, a un sujeto que lo necesita.

El término "cáncer" incluye, pero sin limitación los siguientes cánceres: mamario; de ovario; de cérvix; de próstata; de testículo, de tracto genitourinario; de esófago; de laringe, glioblastoma; neuroblastoma; de estómago; de piel, queratoacantoma; de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células  
55 pequeñas, adenocarcinoma de pulmón; óseo; de colon, adenoma; de páncreas, adenocarcinoma; de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar; seminoma; melanoma; sarcoma; carcinoma de vejiga; carcinoma de hígado y de conductos biliares; carcinoma de riñón; trastornos mieloides; trastornos linfoides, de Hodgkin, de células vellosas; de cavidad bucal y faringe (oral), de labio, de lengua, de boca, de faringe; de

intestino delgado; de colon-recto, de intestino grueso, de recto; de cerebro y de sistema nervioso central; y leucemia.

En determinadas realizaciones, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es aquella cantidad eficaz con el fin de tratar dicha enfermedad. Los compuestos y composiciones se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de dicha enfermedad.

En algunas realizaciones, dicha enfermedad se selecciona entre un trastorno proliferativo, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune y un trastorno inflamatorio y un trastorno mediado por el sistema inmune. En algunas realizaciones, dicha enfermedad se selecciona entre hipercalcemia, reestenosis, osteoporosis, osteoartritis, tratamiento sintomático de metástasis ósea, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, psoriasis, lupus, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de hipersensibilidad mediada por linfocitos T, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, trastorno pulmonar obstructivo crónico, dermatitis por contacto, cáncer, enfermedad de Paget, asma, lesión isquémica o de reperfusión, enfermedad alérgica, dermatitis atópica y rinitis alérgica. Las enfermedades que están influidas por la actividad de Src, en particular, incluyen hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, cáncer, tratamiento sintomático de metástasis ósea y enfermedad de Paget. En otras realizaciones, dicha enfermedad se selecciona entre hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis o tratamiento sintomático de metástasis ósea.

En otras realizaciones, dicha enfermedad es una afección mediada por proteína quinasa. En algunas realizaciones, dicha enfermedad es una enfermedad mediada por Src o mediada por Lck.

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

La expresión "enfermedad mediada por Src o mediada por Lck", como se usa en el presente documento significa cualquier enfermedad u otra afección dañina en la que se conoce que Src o Lck juega un papel. Por consiguiente, estos compuestos son útiles para tratar enfermedades o afecciones que están influidas por la actividad de una o más quinasas de la familia Src. Tales enfermedades o afecciones incluyen hipercalcemia, reestenosis, osteoporosis, osteoartritis, tratamiento sintomático de metástasis ósea, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, psoriasis, lupus, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de hipersensibilidad mediada por linfocitos T, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, trastorno pulmonar obstructivo crónico, dermatitis por contacto, cáncer, enfermedad de Paget, asma, lesión isquémica o de reperfusión, enfermedad alérgica, dermatitis atópica y rinitis alérgica. Las enfermedades que están influidas por la actividad de Src, en particular, incluyen hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, cáncer, tratamiento sintomático de metástasis ósea y enfermedad de Paget. Las enfermedades que están influidas por la actividad de Lck, en particular, incluyen enfermedades autoinmunes, alergias, artritis reumatoide y leucemia.

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, comprendiendo estas composiciones cualquiera de los compuestos que se han descrito en el presente documento y opcionalmente comprenden un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones opcionalmente comprenden adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Como se ha descrito en el presente documento, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden adicionalmente un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, el cual, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, ayudas de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulga diversos excipientes usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio de transporte convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico indeseable o de otra manera interaccionando de una manera dañina con cualquier componente o componentes diferentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de la presente invención.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicérido parcial de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, grasa de

5 lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa 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 girasol; aceite de sésamo; aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también pueden estar presentes en la composición agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, saporíferos y agentes de perfume, conservantes y antioxidantes de acuerdo con el criterio del formulador.

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

20 La cantidad exacta de compuesto necesaria para el tratamiento variará de sujeto a sujeto; dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente separada de un agente apropiado para tratar al paciente. Sin embargo, se comprenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente particular u organismo dependerá de una diversidad de factores incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o concomitantemente con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero y más preferentemente un ser humano.

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

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

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

60 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, con frecuencia es deseable ralentizar la absorción del compuesto desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con solubilidad en agua baja. El índice de absorción del compuesto depende entonces de su índice de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un compuesto administrado por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de liberación prolongada inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, el índice de liberación de compuesto se puede controlar. Los ejemplos de polímero biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se fusionan en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

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

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Los mismos también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que los mismos liberen el ingrediente o ingredientes activos únicamente o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de peso molecular elevado y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de control de liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como es normal en la práctica, sustancias adicionales diferentes a los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otras ayudas de formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Los mismos pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que los mismos liberen el ingrediente o los ingredientes activos únicamente, o preferentemente en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según sea necesario. También se contempla que una formulación oftálmica, gotas para los oídos y gotas oculares están dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar administración controlada de un compuesto al organismo. Tales formas farmacéuticas se pueden preparar disolviendo o distribuyendo el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir como derivados farmacéuticamente aceptables.

5 Un "derivado farmacéuticamente aceptable" es un aducto o derivado que, tras la administración a un paciente que lo necesita, es capaz de proporcionar, directamente o indirectamente, un compuesto como se ha descrito de otra manera en el presente documento o un metabolito o resto del mismo. Los ejemplos de derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ésteres y sales de tales ésteres.

Además de los compuestos de la presente invención, los derivados farmacéuticamente aceptables o profármacos de los compuestos de la presente invención también se pueden emplear en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados anteriormente.

10 Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" significa cualquier éster, sal de un éster u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directamente o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito o resto del mismo activo de forma inhibidora. Los derivados o profármacos particularmente preferidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencian la administración del compuesto parental a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) con relación a la especie parental.

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

20 Los vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias en base a celulosa, polietilenglicol, 25 carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietilo-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

30 Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverización de inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye, pero sin limitación, técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa.

35 Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Adicionalmente, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Con este fin, se puede 40 emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como lo son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, específicamente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes de dispersión similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y 45 suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente tales como Tween, Span y otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad que se usan comúnmente en la preparación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables sólidas, líquidas o de otra forma también se pueden usar con los fines de la formulación.

50 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos usados comúnmente incluyen, pero sin limitación, lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio también se añaden típicamente. Para administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de 55 maíz seco. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir determinados agentes edulcorantes, saporíferos o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en forma de

supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar por vía tópica, específicamente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos accesibles fácilmente mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, de la piel o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de esas áreas u órganos.

- 10 La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede lograr en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos por vía tópica.

- 15 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuestos de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

- 20 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin conservante tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento tal como vaselina.

- 25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar mediante aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros solubilizantes o agentes de dispersión convencionales.

- 30 La cantidad de inhibidor de proteína quinasa que se puede combinar con los materiales vehiculantes para producir una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo del huésped tratado, el modo de administración particular. Preferentemente, las composiciones se deben formular de forma de que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

- 35 También se ha de comprender que una dosis específica y una pauta de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación del fármaco y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad del inhibidor también dependerá del compuesto particular en la composición.

- 40 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en procedimientos para tratar o prevenir una afección mediada por proteína quinasa (en algunas realizaciones, una afección mediada por Src o LCK) que comprende la etapa de administrar a un paciente una de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente,

En algunas realizaciones, dicho procedimiento se usa para tratar o prevenir una afección seleccionada entre hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, tratamiento sintomático de metástasis ósea o cualquier enfermedad específica descrita anteriormente.

- 45 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para inhibir la actividad de proteína quinasa en un paciente, procedimiento que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto.

- 50 Dependiendo de las afecciones mediadas por proteína quinasa particulares que se tienen que tratar o prevenir, se pueden administrar fármacos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa afección junto con los inhibidores de la presente invención. Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos se pueden combinar con los inhibidores de proteína quinasa de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas.

- 55 Aquellos agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de una pauta de dosificación múltiple, del compuesto o composición que contiene el inhibidor de proteína quinasa. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma farmacéutica unitaria, mezclados junto con el inhibidor de proteína quinasa en una composición unitaria.

- Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en general mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Estos compuestos se pueden analizar mediante procedimientos conocidos, incluyendo, pero sin limitación, EMCL (espectrometría de masas de cromatografía líquida) y RMN (resonancia magnética nuclear). Los compuestos de la presente invención también se pueden ensayar de acuerdo con estos ejemplos. Se ha de comprender que las condiciones específicas mostradas más adelante son únicamente ejemplos y no tienen por objeto limitar el alcance de las condiciones que se pueden usar para preparar, analizar o ensayar los compuestos de la presente invención. En lugar de ello, la presente invención también incluye condiciones conocidas por los expertos en la materia para preparar, analizar y ensayar los compuestos de la presente invención.

### **Ejemplos**

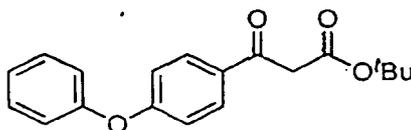
- 10 Como se usa en el presente documento, el término "Tr(min)" se refiere al tiempo de retención de HPLC, en minutos, asociado con el compuesto. A menos que se indique otra cosa, el procedimiento de HPLC utilizado para obtener el tiempo de retención indicado es como se indica a continuación:

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

Se analizaron muestras por espec. de masas en un espectrómetro de masas MicroMass Quattro Micro funcionando en modo EM sencillo con ionización por electronebulización. Se introdujeron las muestras en el espectrómetro de masas usando cromatografía.

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

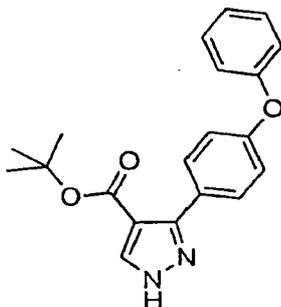
#### Intermedio 1



#### **3-Oxo-3-(4-fenoxifenil)propanoato de *tert*-butilo**

- 25 Se añadió <sup>n</sup>butil-litio (2,5 M, 7,9 ml, 19,76 mmol) a -20 °C a una solución de di-*iso*-propilamina (3,29 ml, 23,24 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos en una atmósfera de nitrógeno a -20 °C y después la mezcla se dejó enfriar a -78 °C. Se añadió acetato de *tert*-butilo (2,64 ml, 19,67 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una solución de 4-fenoxibenzoato de etilo (2,17 g, 8,94 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió además a ésta y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 50 minutos. Se
- 30 añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y el conjunto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con Et<sub>2</sub>O al 8% en éter de petróleo, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,53 g, rendimiento del 55%). EM (EN+) m/e = 313. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δH 1,47 (9H, s), 3,88 (2H, s), 7,02 (2H, d), 7,10 (2H, d), 7,24 (1H, t), 7,43 (2H, t), 7,94 (2H, d).

- 35 Intermedio 2

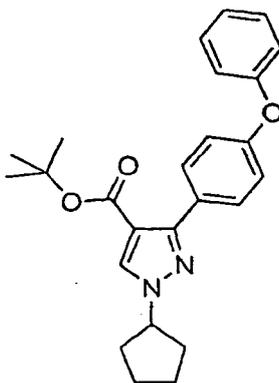


#### **3-(4-Fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo**

A 3-oxo-3-(4-fenoxifenil)propanoato de *tert*-butilo (559 mg, 1,80 mmol) en tetrahidrofurano, se le añadió reactivo de Bredereck (1,18 ml, 5,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas en un atmósfera de nitrógeno a

reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se recogió en EtOH (5 ml). Se añadió hidrazina monohidrato (79  $\mu$ l, 1,63 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla en bruto se concentró al vacío, se recogió en EtOAc, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 40% en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título (264 mg, rendimiento del 48%). EM ( $\text{EN}^+$ ) m/e = 337. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ H 1,52 (9H, s), 7,04 (2H, d), 7,06 (2H, d), 7,16 (1H, t), 7,38 (2H, t), 7,66 (2H, d), 7,95 (1H, s), 10,90 (1H, s a).

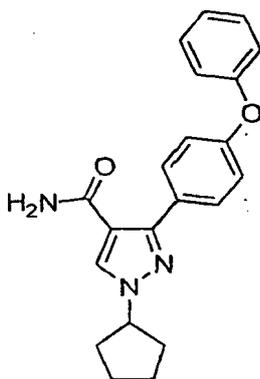
### Intermedio 3



### 10 1-Ciclopentil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *terc*-butilo

A 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (156 mg, 0,46 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió hidruro sódico, al 60% en aceite mineral (20,8  $\mu$ g, 0,52 mmol). Después de que cesara el desprendimiento de gas (aproximadamente 5 minutos), se añadió gota a gota yoduro de ciclopentilo (59  $\mu$ l, 0,51 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc y la mezcla en bruto se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/DCM), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,131 g, rendimiento del 69%). EM ( $\text{EN}^+$ ) m/e = 405. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ H 1,51 (9H, s), 1,70-1,80 (2H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 2,18-2,30 (2H, m), 4,71 (1H, quint.-), 7,06 (4H, d), 7,12 (1H, t), 7,35 (2H, t), 7,76 (2H, d), 7,95 (1H, s).

### Ejemplo 1



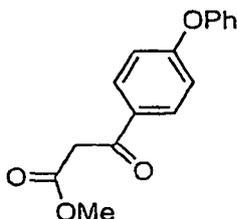
### 1-Ciclopentil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida I-2

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de 1-ciclopentil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (129 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y se coevaporó 3 veces con DCM.

El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se añadió carboxil diimidazol (88 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas después, se enfrió a 0  $^{\circ}\text{C}$  con un baño de hielo. Se burbujó gas de amoníaco en la solución durante unos minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió agua y el sólido de color blanco se filtró, se aclaró con más cantidad de agua y se secó. El

residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [columna Waters Delta-Pak C18, 15uM, 100 A, gradiente B al 10% -100% (disolvente A: TFA al 0,05% en agua; disolvente B: CH<sub>3</sub>CN) durante 10 minutos a 25 ml/min], proporcionando el compuesto del título (88 mg, 79%) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN<sup>+</sup>) m/e = 348. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δH 1,70-2,00 (4H, m), 2,00-2,12 (2H, m), 2,17-2,9 (2H, m), 4,71 (1H, quint.), 5,63 (2H, s a), 7,05-7,14 (4H, m), 7,18 (1H, t), 7,39 (2H, t), 7,60 (2H, d), 8,08 (1H, s).

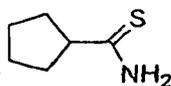
#### Intermedio 4



#### 3-Oxo-3-(4-fenoxifenil)propanoato de metilo

En un matraz de tres bocas equipado con un condensador de reflujo y una barra de agitación en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota 4'-fenoxi-acetofenona (10 g, 47,1 mmol) en tolueno (40 ml) a reflujo a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral; 4,71 g, 0,12 mmol) en dimetilcarbonato (10,6 g, 0,12 mol) y tolueno (20 ml). El envejecimiento de la reacción durante 30 min condujo a una masa sólida a la que se le añadió ácido acético (5 ml) en agua (25 ml). Se añadió EtOAc (30 ml) y los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se pasó a través de un lecho corto de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (3/20) y después se concentró. Se añadió éter de petróleo y la fase menos densa se decantó para dar el cetoéster (11,7 g, 92%) en forma de un aceite de color amarillo, que solidificó después de un periodo de reposo. EM (EN<sup>+</sup>) m/e = 271. RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) 3,87 (3H, s), 3,99 (2H, s), 7,02 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,25 (1H, t), 7,45 (2H, t), 7,94 (2H, d).

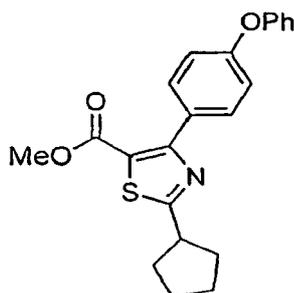
#### Intermedio 5



#### Ciclopentanocarbotioamida

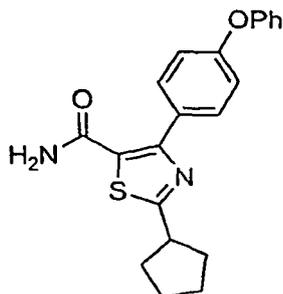
Se burbujeó amoníaco a través de una solución de cloruro de ciclopentanocarbonilo (5,46 g, 41,1 mmol) en THF (60 ml) durante 30 segundos. Después de 10 min, el cloruro de amonio producido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Después se añadieron EtOAc y agua, y las fases se separaron y se extrajeron de nuevo con una porción adicional de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, dando la amida (4,46 g, 96%) en forma de un aceite transparente. La amida (2,60 g, 23,0 mmol) de la etapa anterior se disolvió en THF (60 ml) y se añadió reactivo de Lawesson (4,52 g, 11,8 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 70 °C. Después de 90 min, se añadió tolueno (30 ml) y el calentamiento continuó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc/éter de pet., 1/1), dando la tioamida (2,44 g, 82%). RMN <sup>1</sup>H: (DMSO) 1,45-1,88 (8H, m), 2,90 (1H, quint.), 9,13 (1H, s a), 9,32 (1H, s a).

#### Intermedio 6



**2-Ciclopentil-4-(4-fenoxifenil)tiazol-5-carboxilato de metilo**

Al cetoéster (652 mg, 2,41 mmol) se le añadió tribromuro de tetrabutil amonio (1,22 g, 2,53 mmol) a 0 °C en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Después de 5 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se calentó a reflujo. Después de 3 h, la reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y después se concentró. A este residuo se le añadió ciclopentanocarbotioamida (276 mg, 2,14 mmol) en etanol (12 ml) y se calentó a 60 °C durante 30 min. La reacción se concentró y se purificó directamente por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc/éter de pet., 1/3), dando el tiazol (360 mg, 44%). EM (EN<sup>+</sup>) m/e = 380. RMN <sup>1</sup>H : (CDCl<sub>3</sub>) 1,70-1,95 (6H, m), 2,20-2,29 (2H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 7,05-7,09 (4H, m), 7,17 (1H, t), 7,39 (2H, t), 7,78 (2H, d).

Ejemplo 2**2-Ciclopentil-4-(4-fenoxifenil)tiazol-5-carboxamida I-3**

Se suspendió 2-ciclopentil-4-(4-fenoxifenil)tiazol-5-carboxilato de metilo (265 mg, 0,70 mmol) en amoniaco metanólico (7 M, 10 ml) en un recipiente cerrado herméticamente, que después se calentó a 90 °C en un baño de aceite durante una noche. Después, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc/EP, 1/1), dando el aminotiazol (56 mg, 22%) en forma de un sólido de color blanco. EM (IE<sup>+</sup>) m/e = 365. RMN <sup>1</sup>H : (DMSO) 1,62-1,71 (2H, m), 1,72-1,85 (4H, m), 2,08-2,20 (2H, m), 3,46 (1H, quint.), 7,02-7,10 (4H, m), 7,18 (1H, t), 7,42 (2H, t), 7,60-7,78 (4H, m).

El compuesto I-4 se preparó de forma similar al compuesto I-3, con la excepción de que sustituyó el grupo ciclopentilo por un grupo ciclohexilo.

Datos Analíticos

Comp.	EM CL M <sup>+</sup>	RESULTADO DE RMN	Tr de HPLC /Min
I-1	348,30	<sup>1</sup> H (DMSO) 1,61-1,72 (2H, m), 1,74-1,89 (4H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 3,24 (1H, quintuplete), 7,07-7,11 (4H, m), 7,20 (1H, t), 7,32 (1H, s a), 7,41-7,47 (3H, m), 7,77 (2H, d).	9,20
I-2	348,30	<sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) 1,70-2,00 (4H, m), 2,00-2,12 (2H, m), 2,17-2,9 (2H, m), 4,71 (1H, quint.), 5,63 (2H, s a), 7,05-7,14 (4H, m), 7,18 (1H, t), 7,39 (2H, t), 7,60 (2H, d), 8,08 (1H, s)	9,612
I-3	365,23	<sup>1</sup> H (DMSO) 1,62-1,71 (2H, m), 1,72-1,85 (4H, m), 2,08-2,20 (2H, m), 3,46 (1H, quint.), 7,02-7,10 (4H, m), 7,18 (1H, t), 7,42 (2H, t), 7,60-7,78 (4H, m).	9,75
I-4	379,00	<sup>1</sup> H (DMSO) 1,11-1,5995H, m), 1,63-1,86(3H, m), 2,04-2,13(2H, m), 2,96-3,06 (1H, m), 7,01-7,10 (4H, m), 7,15-7,21 (1H, m), 7,38-7,48 (2H, m), 7,58-7,79 (4H, m).	10,39

Ejemplo 3

Los compuestos se evalúan como inhibidores de Src quinasa humana usando un ensayo espectrofotométrico

**25 Ensayo de inhibición de Src**

Se preparó una solución de tampón de ensayo que consistía en HEPES 25 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NADH 250 μM, fosfoenolpiruvato 3 mM, 60 μg/ml de piruvato quinasa, 21 μg/ml de lactato deshidrogenasa, ATP 113 μM y Src

28 nM. A 60  $\mu$ l de esta solución, en una placa de 96 pocillos, se añadieron 2  $\mu$ l de solución madre de compuesto de ensayo en DMSO y la mezcla se permitió que se equilibrara durante 10 min a 30°C. La reacción enzimática se inició mediante la adición de 5  $\mu$ l de 10 mg/ml de poli Glu, Tyr (4:1) preparado en HEPES 25 mM (pH 7,5). Las concentraciones de ensayo finales de Src y ATP fueron 25 nM y 100  $\mu$ M respectivamente. Los datos de velocidad inicial se determinaron a partir de la velocidad de cambio de absorbancia a 340 nM (correspondiente a consumo estequiométrico de NADH) usando un lector de placa Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) durante 10 min a 30°C. Para cada determinación de  $K_i$  se obtuvieron por duplicado 8 puntos de datos que cubrían el intervalo de concentración de compuesto de ensayo de 0 – 7,5  $\mu$ M. Los valores de  $K_i$  se calcularon a partir de los datos de velocidad inicial mediante regresión no lineal usando el paquete de software Prism (Prism 4.0a, Graphpad Software, San Diego, CA).

El compuesto I-1 se observó que inhibía Src a un valor de  $K_i$  de 100 nM-500 nM. Los compuestos I-2, I-3 y I-4 se observó que inhibían Src a un valor de  $K_i$  de  $> 1 \mu$ M.

#### **Ejemplo 4**

Los compuestos se evaluaron como inhibidores de Lck quinasa humana usando un ensayo espectrofotométrico.

#### **15 Ensayo de inhibición de Lck**

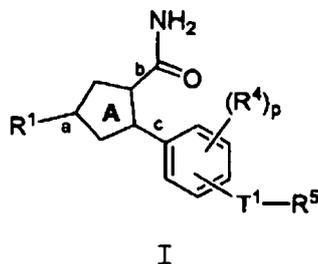
Se preparó una solución de tampón de ensayo que consistía en HEPES 25 mM (pH 7,5),  $MgCl_2$  10 mM, NADH 250  $\mu$ M, fosfoenolpiruvato 3 mM, 43  $\mu$ g/ml de piruvato quinasa, 14  $\mu$ g/ml de lactato deshidrogenasa, ATP 560  $\mu$ M y Lck 67  $\mu$ M. A 60  $\mu$ l de esta solución, en una placa de 96 pocillos, se añadieron 2  $\mu$ l de solución madre de compuesto de ensayo en DMSO y la mezcla se permitió que se equilibrara durante 10 minutos a 30°C. La reacción enzimática se inició mediante la adición de 5  $\mu$ l de 15 mg/ml de poli Glu, Tyr (4:1) preparado en HEPES 25 mM (pH 7,5). Las concentraciones de ensayo finales de Lck y ATP son 60 nM y 500  $\mu$ M respectivamente. Los datos de velocidad inicial se determinaron a partir de la velocidad de cambio de absorbancia a 340 nM (que corresponde al consumo estequiométrico de NADH) usando un lector de placa Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) durante 10 min a 30°C. Para cada determinación de  $K_i$  se obtuvieron por duplicado 8 puntos de datos que cubrían el intervalo de concentración de compuesto de ensayo de 0 – 7,5  $\mu$ M. Los valores de  $K_i$  se calculan a partir de los datos de velocidad iniciales mediante regresión no lineal usando el paquete de software Prism (Prism 4.0a, Graphpad Software, San Diego, CA).

Los compuestos de la presente invención se observó que inhibían Lck a un valor de  $K_i$  de  $< 1 \mu$ M. Más específicamente, se observó que el compuesto I-1 inhibía Lck a un valor de  $K_i$  de  $< 100$  nM. El compuesto I-2 y el compuesto I-3 se observó que inhibían Lck a un valor de  $K_i$  de 100 nM-500 nM. Se espera que el compuesto I-4 inhiba Lck a un valor de  $K_i$  de  $< 1 \mu$ M (en base a resultados de ensayo en vista de la solubilidad relativamente baja de I-4 en condiciones de ensayo).

Aunque se han descrito varias realizaciones de la presente invención, es evidente que nuestros ejemplos básicos se pueden alterar para proporcionar otras realizaciones que utilicen o abarquen los compuestos, procedimientos y procesos de la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención se queda definido por las reivindicaciones adjuntas.

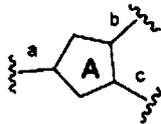
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

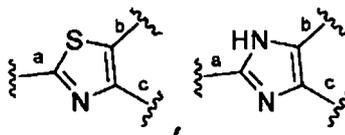


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

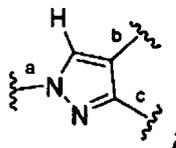
5 R<sup>1</sup> es un cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 0-4 J<sup>1</sup>; el Anillo



es



o



10 R<sup>4</sup> es H, alifático C<sub>1-6</sub>, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, halo(alifático C<sub>1-4</sub>), heterociclilo de 3 a 8 miembros, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OH, OR<sup>n</sup>, SH, SR<sup>n</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>n</sup>, NR<sup>n</sup><sub>2</sub>, COH, COR<sup>n</sup>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONHR<sup>n</sup>, CONR<sup>n</sup><sub>2</sub>, OC(O)R<sup>n</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)N(H)R<sup>n</sup>, OC(O)NR<sup>n</sup><sub>2</sub>, N(H)C(O)R<sup>n</sup>, N(R<sup>n</sup>)C(O)R<sup>n</sup>, N(H)CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, N(R<sup>n</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, N(H)CO<sub>2</sub>H, N(R<sup>n</sup>)CO<sub>2</sub>H, N(H)CONH<sub>2</sub>, N(H)C(O)N(H)R<sup>n</sup>, N(H)CONR<sup>n</sup><sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(H)R<sup>n</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>n</sup><sub>2</sub>, N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, N(R<sup>n</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, P(O)R<sup>n</sup>, PO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, P(O)R<sup>n</sup><sub>2</sub> o P(O)(OR<sup>n</sup>)<sub>2</sub>;

15 R<sup>n</sup> es alifático C<sub>1-6</sub> sin sustituir o haloalifático C<sub>1-4</sub>; o dos grupos R<sup>n</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo monocíclico no aromático sin sustituir de 3-8 miembros que tiene 0-1 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S;

20 T<sup>1</sup> es una cadena alifática C<sub>1-6</sub> en la que 0-3 unidades de metileno de la cadena están opcionalmente reemplazadas con -N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-; cada T<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 0-2 J<sup>T</sup>;

R<sup>5</sup> es un anillo aromático de 5-10 miembros que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; cada R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 0-5 J<sup>5</sup>;

25 J<sup>5</sup> es H, alifático C<sub>1-6</sub>, cicloalifático C<sub>3-8</sub>, halo(alifático C<sub>1-4</sub>), heterociclilo de 3 a 8 miembros, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OH, OR<sup>n</sup>, SH, SR<sup>n</sup>, NH<sub>2</sub>, N(H)R<sup>n</sup>, NR<sup>n</sup><sub>2</sub>, C(O)H, C(O)R<sup>n</sup>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)N(H)R<sup>n</sup>, C(O)NR<sup>n</sup><sub>2</sub>, OC(O)R<sup>n</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>n</sup>, OC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, N(H)C(O)R<sup>n</sup>, N(R<sup>n</sup>)C(O)R<sup>n</sup>, N(H)CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, N(R<sup>n</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, N(H)CO<sub>2</sub>H, N(R<sup>n</sup>)CO<sub>2</sub>H, N(H)CONH<sub>2</sub>, N(H)C(O)NHR<sup>n</sup>, N(H)CON(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>n</sup><sub>2</sub>, N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, N(R<sup>n</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, P(O)R<sup>n</sup>, PPO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, P(O)R<sup>n</sup><sub>2</sub> o P(O)OR<sup>n</sup><sub>2</sub>;

R es H o alifático C<sub>1-6</sub> sin sustituir;

30 R<sup>n</sup> es alifático C<sub>1-6</sub> sin sustituir o haloalifático C<sub>1-4</sub>; o dos grupos R<sup>n</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo monocíclico no aromático sin sustituir de 3-8 miembros que tiene 0-1 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S;

J<sup>1</sup> es M<sup>1</sup> o -Y<sup>1</sup>-M<sup>1</sup>;

35 cada Y<sup>1</sup> es independientemente un alifático C<sub>1-6</sub> sin sustituir, opcionalmente reemplazado con 0-3 apariciones de -N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-;

cada M<sup>1</sup> es independientemente H, alifático C<sub>1-6</sub>, cicloalifático C<sub>3-8</sub>, halo(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>), heterociclilo de 3 a 8 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OH, OR<sup>n</sup>, SH, SR<sup>n</sup>, NH<sub>2</sub>, N(H)R<sup>n</sup>, NR<sup>n</sup><sub>2</sub>, C(O)H, C(O)R<sup>n</sup>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>n</sup>, C(O)NR<sup>n</sup><sub>2</sub>, OC(O)R<sup>n</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>n</sup>, OC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, N(H)C(O)R<sup>n</sup>, N(R<sup>n</sup>)C(O)R<sup>n</sup>, N(H)CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, N(R<sup>n</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, N(H)CO<sub>2</sub>H, N(R<sup>n</sup>)CO<sub>2</sub>H, N(H)C(O)NH<sub>2</sub>, N(H)C

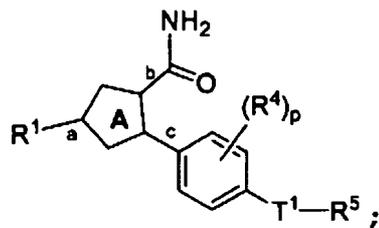
(O)N(H)R<sup>1</sup>, N(H)C(O)NR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, P(O)R<sup>1</sup>, PO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, P(O)R<sup>1</sup><sub>2</sub> o P(O)OR<sup>1</sup><sub>2</sub>;

cada R<sup>4</sup>, J<sup>5</sup> y M<sup>1</sup> está opcional e independientemente sustituido con 0-5 J;

- 5 cada J<sup>1</sup> y J es independientemente H, halo, alifático C<sub>1-6</sub>, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alifático C<sub>1-4</sub>), -N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -O(alifático C<sub>1-4</sub>), COH, -CO(alifático C<sub>1-4</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONH(alifático C<sub>1-4</sub>), CON(alifático C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>);

p es 0-4,

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que T<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> está unido en la posición para (en relación al enlace c) como se muestra en la fórmula II:



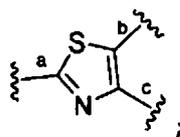
II.

10

y/o

en el que R<sup>1</sup> es un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros.

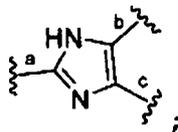
3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el Anillo A es



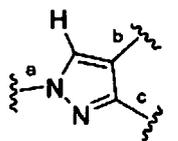
15

o

en el que el Anillo A es



o en el que el Anillo A es



20

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que T<sup>1</sup> es O, N, S, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que T<sup>1</sup> es O.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4 en el que R<sup>5</sup> es un indol opcionalmente sustituido; o en el que R<sup>5</sup> es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido de 6 miembros.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido.

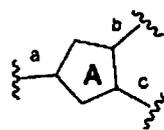
25

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 en el que J<sup>5</sup> es H, halo, alifático C<sub>1-6</sub>, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alifático C<sub>1-4</sub>), -N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -O(alifático C<sub>1-4</sub>), COH, -CO(alifático C<sub>1-4</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONH(alifático C<sub>1-4</sub>), CON(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-9</sub>) o halo(alifático C<sub>1-9</sub>).

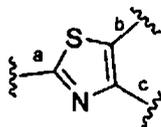
30

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo el compuesto una o más de las siguientes definiciones de variables:

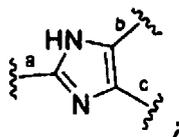
a) El Anillo



es



o



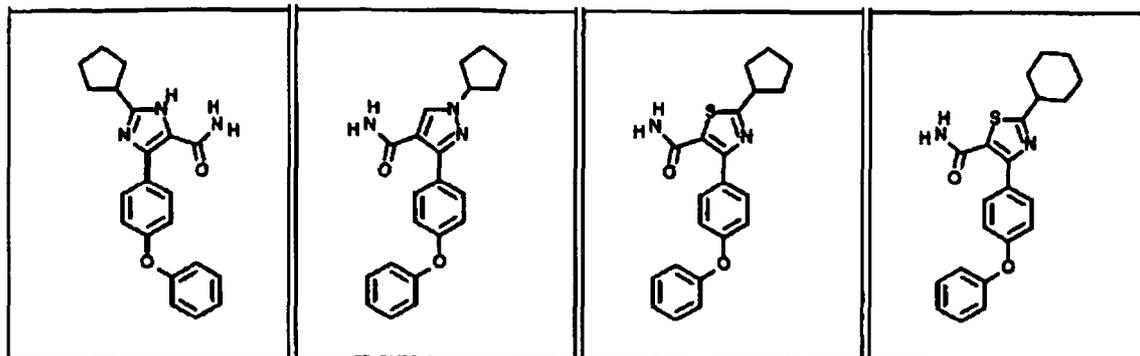
5

b) T<sup>1</sup> es 0;

c) R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido;

10 d) R<sup>4</sup> es H, halo, alifático C<sub>1-6</sub>, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alifático C<sub>1-4</sub>), -N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -O(alifático C<sub>1-4</sub>), COH, -CO(alifático C<sub>1-4</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONH(alifático C<sub>1-4</sub>), CON(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-9</sub>).

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:



11. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 12. Un procedimiento *in vitro* para inhibir la actividad de proteína quinasa en una muestra biológica, que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con:

(a) una composición de la reivindicación 11, o

(b) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

13. El uso de

20 a) una composición de la reivindicación 11, o

b) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad ósea, una enfermedad metabólica, una enfermedad neurológica o neurodegenerativa, cáncer, una enfermedad cardiovascular, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa o una enfermedad mediada inmunológicamente.

25

14. El uso de

a) una composición de la reivindicación 11, o

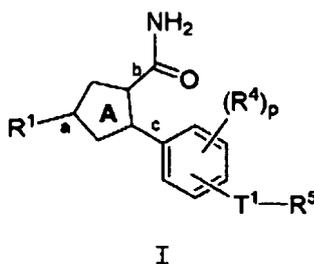
b) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la preparación de un

medicamento para tratar asma, rinitis aguda, alergia, rinitis atrófica, rinitis crónica, rinitis membranosa, rinitis estacional, sarcoidosis, enfermedad pulmonar del granjero, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, artritis reumatoide, espondiloartropatía seronegativa (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, psoriasis, esclerosis sistémica, dermatitis atópica, dermatitis por contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo buloso, epidermolísis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilias cutáneas, uveítis, alopecia, conjuntivitis vernal areata, enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, pancreatitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, alergias relacionadas con el alimento, esclerosis múltiple, aterosclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, fascitis por eosinofilia, síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary y púrpura trombocitopenia idiopática, reestenosis a continuación de angioplastia, tumores, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, rechazo de aloinjerto; o enfermedad crónica de injerto contra huésped; o una enfermedad autoinmune, alergias o leucemia o hipercalcemia, reestenosis, osteoporosis, osteoartritis, tratamiento sintomático de metástasis ósea, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de hipersensibilidad mediada por linfocitos T, síndrome de Guillain-Barre, trastorno pulmonar obstructivo crónico, cáncer, enfermedad de Paget, lesión isquémica o de reperfusión, enfermedad alérgica.

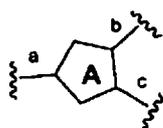
15. Una composición para revestir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo adecuado para revestir dicho dispositivo implantable.

16. Un dispositivo implantable revestido con una composición de acuerdo con la reivindicación 11.

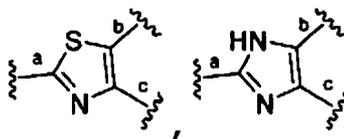
17. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:



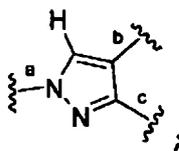
en la que el anillo



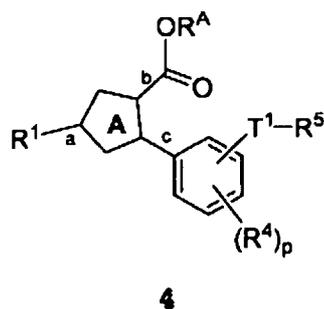
es



o

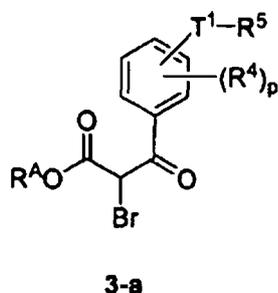


y R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, T<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y p se definen de acuerdo con la reivindicación 1; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 4;

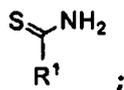


en la que el Anillo A, R¹, R⁹, T¹, R⁵ y p se definen de acuerdo con la reivindicación 1 y R<sup>A</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 en condiciones de formación de amida adecuadas para formar el compuesto de fórmula I.

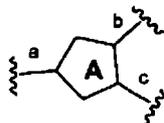
- 5 18. El procedimiento de la reivindicación 17, que comprende además la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3-a:



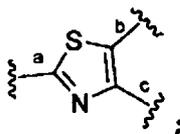
en la que T¹, R⁴, R⁵ y p se han definido en la reivindicación 1 y R<sup>A</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 con



- 10 en la que R¹ se define en la reivindicación 1;  
 en condiciones de desplazamiento y ciclación adecuadas para formar el compuesto de fórmula 4, en la que el anillo

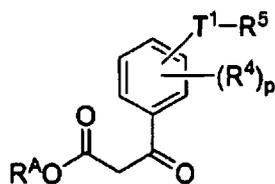


es



- 15 R¹, R⁴, T¹, R⁵ y p se definen de acuerdo con la reivindicación 1; y R<sup>A</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

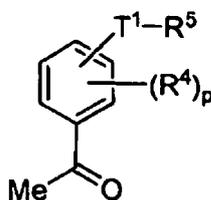
19. El procedimiento de la reivindicación 18, que comprende además la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2-a:



**2-a**

en la que  $T^1$ ,  $R^9$ ,  $R^5$  y  $p$  se han definido en la reivindicación 1; y  $R^A$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; con un agente de halogenación para formar un compuesto de fórmula 3-a.

- 5 20. El procedimiento de la reivindicación 19, que comprende además la etapa de mezclar un compuesto de fórmula 1-a:

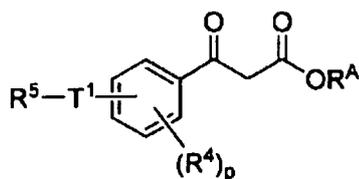


**1-a**

en la que  $T^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $p$  se han definido en la reivindicación 1; con carbonato de dimetilo y una base en un disolvente adecuado para formar un compuesto de fórmula 2-a.

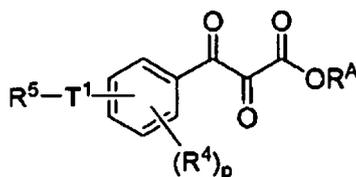
21. El procedimiento de la reivindicación 17, que comprende además las etapas de:

- 10 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2-b;



**2-b**

en la que  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen de acuerdo con la reivindicación 1; y  $R^A$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; en condiciones de oxidación adecuadas para formar un compuesto de fórmula 3-b:

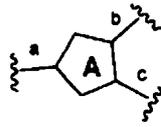


**3-b**

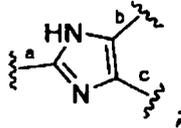
;

- 15 en la que  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen de acuerdo con la reivindicación 1; y  $R^A$  es alquilo  $C_{1-6}$ ;

(b) ciclar el compuesto de fórmula 3-b con  $R^1CHO$  en condiciones de ciclación adecuadas para formar un compuesto de fórmula 4, en la que el anillo

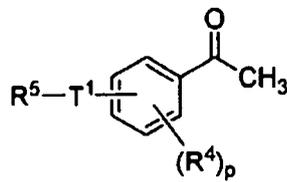


es



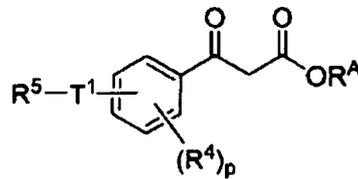
$R^A$  es alquilo  $C_{1-6}$ , y  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen de acuerdo con la reivindicación 1.

- 5 22. El procedimiento de la reivindicación 21, que comprende además la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1-b



**1-b**

en la que  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen de acuerdo con la reivindicación 1; con una base adecuada y carbonato de dietilo en condiciones adecuadas; para formar un compuesto de fórmula 2-b:

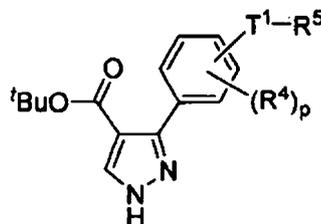


**2-b**

10

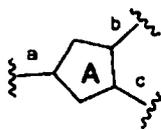
en la que  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen de acuerdo con la reivindicación 1; y  $R^A$  es alquilo  $C_{1-6}$ .

23. El procedimiento de la reivindicación 22, que comprende además la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3-c:

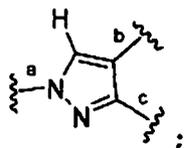


**3-c**

- 15 en la que  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen de acuerdo con la reivindicación 1; con una base adecuada y un haluro de alquilo  $R^1X$ , en el que  $X$  es a halo seleccionado entre F, Br y I, y  $R^1$  se define de acuerdo con la reivindicación 1; para formar un compuesto de fórmula 4 en el que el anillo

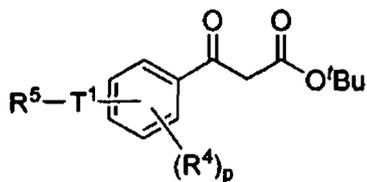


es



$R^A$  es t-butilo; y  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen de acuerdo con la reivindicación 1.

- 5 24. El procedimiento de la reivindicación 23, que comprende además las etapas de  
 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2-c:



**2-c**

en la que  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen de acuerdo con la reivindicación 1; con reactivo de Bredereck; y después

- 10 (b) ciclar el compuesto resultante con hidrazina para formar un compuesto de fórmula 3-c; en la que  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $T^1$ ,  $R^5$  y  $p$  se definen de acuerdo con la reivindicación 1.