

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 212**

51 Int. Cl.:
C07D 487/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07755318 .8**
96 Fecha de presentación: **12.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2010542**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2009**

54 Título: **4,5-Dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-F]pteridinas como inhibidores de la proteincinasa PLK1 para el tratamiento de trastornos proliferativos**

30 Prioridad:
12.04.2006 US 791327 P
18.08.2006 US 838720 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2012

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

72 Inventor/es:
CHARRIER, Jean-Damien;
KAY, David y
KNEGTEL, Ronald

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 381 212 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

4,5-Dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-F]pteridinas como inhibidores de la proteincinasa PLK1 para el tratamiento de trastornos proliferativos.

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de proteincinasas. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y procedimientos para usar las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos. La invención también proporciona procedimientos para preparar el compuesto de la invención.

Antecedentes de la invención

- 10 En los últimos años se ha contribuido enormemente a la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos gracias a un mejor entendimiento de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades. Una clase importante de enzimas que han sido objeto de estudio intensivo son las proteincinasas.

15 Las proteincinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una diversidad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (véase Hardie, G. y Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995). Se cree que las proteincinasas han evolucionado a partir un gen común ancestral debido a la conservación de su estructura y de su función catalítica. Casi todas las cinasas contienen un dominio catalítico similar de 250 a 300 aminoácidos. Las cinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que corresponden generalmente a cada una de estas familias de cinasas (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 proteincinasas median la señalización intracelular efectuando una transferencia de fosforilo desde un nucleósido trifosfato hasta un aceptor proteico que está implicado en una ruta de señalización. Estos acontecimientos de fosforilación actúan como interruptores moleculares de encendido/apagado que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estos acontecimientos de fosforilación se desencadenan en última instancia en respuesta a una diversidad de estímulos extracelulares y estímulos de otro tipo. Los ejemplos de tales estímulos incluyen señales de estrés ambiental y químico (por ejemplo, choque, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana y H₂O₂), citocinas (por ejemplo, interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, la migración, la diferenciación, la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, la contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis proteica, la supervivencia y la regulación del ciclo celular.

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

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

35 Plk1 es el miembro mejor caracterizado de la familia de Plk. Plk1 se expresa ampliamente y es más abundante en tejidos con un alto índice mitótico. Los niveles proteicos de Plk1 aumentan y alcanzan un máximo en la mitosis (Hamanaka, R. y col., J Biol. Chem., 1995, 270, 21086-21091). Los sustratos descritos de Plk1 son todas moléculas que se sabe que regulan la entrada y el avance a través de la mitosis, e incluyen CDC25C, ciclina B, p53, APC, BRCA2 y el proteasoma. Plk1 está regulado por incremento en múltiples tipos de cáncer y los niveles de expresión guardan correlación con la gravedad de la enfermedad (Macmillan, J. C. y col., Ann. Surg. Oncol., 2001, 8, 729-740). Plk1 es un oncogén y puede transformar células NIH-3T3 (Smith, M. R. y col., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1997, 234, 397-405). La reducción o inhibición de Plk1 por medio de ARNip, antisentido, microinyección de anticuerpos o transfección de una construcción negativa dominante de Plk1 en las células reduce la proliferación y la viabilidad de las células tumorales in vitro (Guan, R. y col., Cancer Res., 2005, 65, 2698-2704, Liu, X. y col, Proc Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, 5789-5794, Fan, Y. y col., World J. Gastroenterol 2005, 11, 4596-4599; Lane, HA y col., J. Cell Biol, 1996, 135, 1701-1713). Las células tumorales que se han reducido en Plk1 tienen puntos de control del huso activados y defectos en la formación del huso, alineamiento de cromosomas y separación y citocinesis. Se ha descrito que la pérdida de viabilidad es el resultado de una inducción de apoptosis. Por el contrario, se ha

descrito que las células normales mantienen la viabilidad ante la reducción de Plk1. La reducción de la expresión (knock down) de Plk1 in vivo por ARNip o el uso de construcciones negativas dominantes da lugar a la inhibición del crecimiento o a la regresión de tumores en modelos de xenoinjerto.

5 Plk2 se expresa principalmente durante la fase G1 del ciclo celular y se localiza en el centrosoma en células en interfase. Los ratones knock out para Plk2 se desarrollan normalmente, son fértiles y tienen índices de supervivencia normales, pero son aproximadamente un 20% más pequeños que los ratones naturales. Las células de animales knock out avanzan a través del ciclo celular más lentamente que en ratones normales (Ma, S. y col., Mol. Cell Biol, 2003, 23, 6936-6943). La reducción de Plk2 por ARNip o la transfección de mutantes de cinasa inactivos en células bloquean la duplicación de centriolos. La regulación por disminución de Plk2 también sensibiliza a las células tumorales al taxol y promueve la catástrofe mitótica, en parte por supresión de la respuesta de p53 (Bums TF y col., Mol Cell Biol., 2003, 23, 5556-5571).

15 Plk3 se expresa a lo largo de todo el ciclo celular y aumenta desde G1 hasta la mitosis. La expresión está regulada por incremento en el cáncer de mama y en tumores de ovario altamente proliferantes y está asociada con un peor pronóstico (Weichert, W. y col., Br. J. Cancer, 2004, 90, 815-821; Weichert, W. y col., Virchows Arch., 2005, 446, 442-450). Además de la regulación de la mitosis, se cree que Plk3 está implicado en la fragmentación de Golgi durante el ciclo celular y en la respuesta a daños en el ADN. Se ha descrito que la inhibición de Plk3 por expresión negativa dominante promueve la apoptosis independiente de p53 después de producidos daños en el ADN y suprime la formación de colonias por células tumorales (Li, Z. y col., J. Biol. Chem., 2005, 280, 16843-16850).

20 Plk4 es estructuralmente más diverso que los otros miembros de la familia de Plk. La reducción de esta cinasa causa apoptosis en células cancerosas (Li, J. y col. Neoplasia., 2005, 7, 312-323). Los ratones knock out para Plk4 se detienen en E7.5 con una alta fracción de células en mitosis y cromosomas parcialmente segregados (Hudson, JW y col., Current Biology, 2001, 11, 441-446).

25 Las moléculas de la familia de proteincinasas se han implicado en el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de células tumorales. Por consiguiente, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos útiles como inhibidores de proteincinasas. Las pruebas que implican a las cinasas Plk como esenciales para la división celular son sólidas. El bloqueo del ciclo celular es una estrategia clínicamente validada para inhibir la proliferación y viabilidad de células tumorales. Por lo tanto, sería deseable desarrollar compuestos que sean útiles como inhibidores de la familia de proteincinasas Plk (por ejemplo, Plk1, Plk2, Plk3 y Plk4), que inhibirían la proliferación y reducirían la viabilidad de las células tumorales, en particular ya que existe una fuerte necesidad médica de desarrollar nuevos tratamientos para el cáncer.

30 El documento WO/2005/123736 describe 2-bencilaminodihidropteridinonas y sus isómeros para su uso como fármacos.

35 El documento WO/2004/030635 se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con la estasis vascular comprometida, el ictus, el infarto de miocardio, el cáncer, la lesión por isquemia/reperfusión, las enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, el síndrome de permeabilidad vascular, edema, el rechazo de trasplantes, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) del adulto y similares.

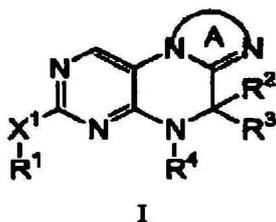
El documento WO/2002/076985 describe inhibidores de cinasas para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

40 El documento WO 9744038 se refiere a antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF) y su uso en el tratamiento de la ansiedad, la depresión y otros trastornos psiquiátricos y neurológicos.

El documento WO/2000/012497 describe derivados de quinazolina para su uso como medicamentos para el TGF- β y/o la cinasa p38-a.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que:

El anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros en el que el anillo está opcionalmente sustituido con haloalquilo C₁₋₆, halo, NO₂, -OR, -CN o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

X¹ es un enlace, -O-, NR²⁻, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-;

5 R¹ es H, alifático C₁₋₁₀, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en el que dicho R¹ está opcionalmente sustituido con 0 a 5 J¹;

Cada uno de R² y R³ es independientemente H, alifático C₁₋₁₀ o cicloalifático C₃₋₁₀, en la que cada uno de R² y R³ está opcionalmente e independientemente sustituido con 0 a 5 grupos J² y J³ respectivamente, o

10 R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo monocíclico formado por R² y R³ está opcionalmente sustituido con 0 a 4 J²³;

15 R⁴ es H, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', alifático C₁₋₁₀, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, (alifático C₁₋₆)-(cicloalifático C₃₋₁₀), (alifático C₁₋₆)-(arilo C₆₋₁₀) o (alifático C₁₋₆)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que dicho R⁴ está opcionalmente sustituido con 0 a 5 J⁴;

R¹ es H, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₈, -C(O)R, -C(O)OR o -C(O)NRR';

Cada J¹ es independientemente haloalquilo C₁₋₆, halo, NO₂, CN, Q o -Z-Q, o dos J¹ tomados juntos pueden formar opcionalmente =O;

20 Cada Z es independientemente alifático C₁₋₆ en el que de 0 a 3 unidades -CH₂- en dicho alifático C₁₋₆ están opcionalmente reemplazadas con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S(O)- o -S(O)₂-, en el que cualquier unidad -CH₂- no reemplazada en dicho alifático C₁₋₆ está opcionalmente sustituida con 0 a 2 J^Z;

25 Cada Q es independientemente H, alifático C₁₋₆, un anillo monocíclico aromático o no aromático de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S, o un sistema de anillos bicíclico aromático o no aromático de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S, en el que cada Q está opcionalmente sustituido con 0 a 5 J^Q;

Cada J² y J³ es independientemente alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆ o -(alquilo C₁₋₄)_n-V¹, en el que n es 0 o 1,

30 cada V¹ es independientemente halo(alifático C₁₋₄), -O(haloalifático C₁₋₄), halo, NO₂, CN, OH, OR", SH, SR", NH₂, NHR", N(R")₂, COH, COR", CO₂H, CO₂R", CONH₂, CONHR", CONR"₂, OCOR", OCONH₂, OCONHR", OCON(R")₂, NHCOR", NR"COR", NHCO₂R", NR"CO₂R", NHCO₂H, NR"CO₂H, NHCONH₂, NHCONHR", NHCON(R")₂, SO₂NH₂, SO₂NHR", SO₂N(R")₂, NHSO₂R", NR"SO₂R" o

V¹ es un grupo cíclico seleccionado de cicloalifático C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 3 a 6 miembros, en el que dicho grupo cíclico está opcionalmente sustituido con 0 a 3 J^V;

Cada R" es independientemente alifático C₁₋₄ sin sustituir, o dos de los mismos J² y J³ unidos al mismo átomo, pueden formar juntos opcionalmente =O;

35 Cada J^Z y J^V es independientemente halo, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆, NO₂, CN, OH, NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, -O(alifático C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alifático C₁₋₄), -O(halo alifático C₁₋₄) o halo(alifático C₁₋₄);

Cada uno de J^Q, J⁴ y J²³ es independientemente -M o -Y-M;

Cada Y es independientemente un alifático C₁₋₆ sin sustituir en el que de 0 a 3 unidades -CH₂- en dicho alifático C₁₋₆ están opcionalmente reemplazadas con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)- o -S(O)₂-;

40 Cada M es independientemente H, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆, halo(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄), heterociclilo de 3 a 6 miembros, halo, NO₂, CN, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', N(R')₂, COH, COR', CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, OCOR'. OCONH₂, OCONHR', OCON(R')₂, NHCOR', NR'COR', NHCO₂R', NR'CO₂R', NHCO₂H, NR'CO₂H, NHCONH₂, NHCONHR', NHCON(R')₂, SO₂NH₂, SO₂NHR', SO₂N(R')₂, NHSO₂R' o NR'SO₂R';

45 Cada R es independientemente H o alifático C₁₋₆ sin sustituir; y

Cada R' es alifático C₁₋₆ sin sustituir, o dos grupos R', junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 1 heteroátomo independientemente seleccionado de O, N y S.

Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son eficaces como inhibidores de proteincinasas. En algunas formas de realización, estos compuestos son eficaces como inhibidores de proteincinasas Plk; en algunas formas de realización, como inhibidores de proteincinasas Plk1. Estos compuestos tienen la fórmula I, según se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos en el presente documento, y se ilustran además mediante las clases, subclases y especies dadas a conocer en el presente documento (véanse por ej. Formas de realización 1-22). Como se usa en el presente documento, deberán aplicarse las siguientes definiciones a menos que se indique en contra. 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.

Como se describe en el presente documento, un intervalo de números específico de átomos incluye cualquier número entero en el mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene de 1 a 4 átomos podría tener 1, 2, 3 o 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 da como ejemplos mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la expresión "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", tanto si va precedido del término "opcionalmente" como si no, se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique en contra, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición adecuada del grupo, y cuando más de una posición en una estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstos por la presente invención son preferentemente los que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

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

El término "alifático" o la expresión "grupo alifático", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o sin sustituir, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula.

A menos que especifique en contra, los grupos alifáticos contienen de 1 a 20 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 10 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 8 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización más, los grupos alifáticos contienen de 1 a 6 átomos de carbono alifáticos y en otras formas de realización más, los grupos alifáticos contienen de 1 a 4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo y terc-butilo.

El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbociclilo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C3-8 monocíclico o hidrocarburo C8-12 bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula, en el que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillos bicíclico tiene de 3 a 7 miembros. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Los ejemplos específicos incluyen ciclohexilo, ciclopropenilo y ciclobutilo.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillo no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, en los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas formas de realización, el grupo "heterociclo",

“heterocíclico” o “heterocíclico” tiene de tres a catorce miembros en el anillo, en el que uno o más de los miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo.

5 Los heterociclos adecuados incluyen 3-1H-bencimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-bencimidazol-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, 10 indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiofano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

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

15 El término “heteroátomo” se refiere a uno o más 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⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

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

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

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

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

El término “arilo”, usado solo o como parte de un resto más grande como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. El término “arilo” puede usarse de forma intercambiable con la expresión “anillo arilo”.

30 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 en el anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. El término “heteroarilo” puede usarse de forma intercambiable con la expresión “anillo de heteroarilo” o el 35 término “heteroaromático”. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, bencimidazolilo, 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).

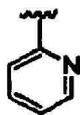
45 Las expresiones “grupo protector” y “grupo de protección”, como se usan en el presente documento, son intercambiables y se refieren a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos en un compuesto multifuncional. En ciertas formas de realización, un grupo protector tiene una o más, o de preferencia 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 tienen lugar en uno o más de los otros sitios reactivos; y c) se elimina selectivamente con buen rendimiento mediante reactivos que no atacan el grupo funcional desprotegido regenerado. Como comprenderá un experto en la técnica, en algunos casos, los reactivos no atacan a 50 otros grupos reactivos en el compuesto. En otros casos, los reactivos pueden también reaccionar con otros grupos reactivos en el compuesto. Se detallan grupos protectores de ejemplo en Greene, T. W. y col. en “Protective Groups in Organic Synthesis”, Tercera Edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro). La expresión “grupo protector de nitrógeno”, como se usa en el presente documento, se refiere a unos agentes usados para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los 55 grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características de ejemplo presentadas anteriormente y también se detallan ciertos grupos protectores de nitrógeno de ejemplo en el capítulo 7 en Greene, T. W. y col., “Protective Groups in Organic Synthesis”, Tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

5 En algunas formas de realización, una cadena alifática o alquilo puede estar opcionalmente interrumpida con otro átomo o grupo. Esto significa que una unidad de metileno de la cadena alifática o alquilo está opcionalmente reemplazada con dicho átomo o grupo distinto. Los ejemplos de tales átomo o grupos incluirían -NR-, -O-, -C(O)-, -C(=N-CN)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S-, -SO- o -SO₂-. Estos átomos o grupos pueden combinarse para formar grupos mayores. Los ejemplos de tales grupos incluyen -OC(O)-, -C(O)CO-, -CO₂, -C(O)NR-, -C(=N-CN), NRCO-, -NRC(O)O-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR- y -NRSO₂NR-, en los que R es como se define en el presente documento.

10 A menos que se indique en contra, los reemplazos opcionales forman un compuesto químicamente estable. Pueden aparecer interrupciones opcionales tanto en el interior de la cadena como en ambos extremos de la cadena; es decir, en el punto de unión y/o también en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales también pueden ser adyacentes entre sí, con la condición de que den como resultado un compuesto químicamente estable. Las interrupciones opcionales o reemplazos también pueden reemplazar por completo la totalidad de los átomos de carbono en una cadena. Por ejemplo, un alifático C₃ puede estar interrumpido o reemplazado opcionalmente por -NR-, -C(O)- y -NR- para formar -NRC(O)NR- (es decir, una urea).

A menos que especifique en contra, si el reemplazo o la interrupción tiene lugar en el extremo terminal, el átomo de reemplazo está enlazado con un H en el extremo terminal. Por ejemplo, si -CH₂CH₂CH₃ estuviera opcionalmente reemplazado con -O-, el compuesto resultante podría ser -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂OH.

20 A menos que se indique en contra, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas, conformacionales y rotacionales de la estructura). Por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (Z) y (E) y los isómeros conformacionales (Z) y (E) están incluidos en la presente invención. Como comprenderá un experto en la técnica, un sustituyente puede girar libremente en torno a cualquier enlace giratorio. Por ejemplo, un sustituyente representado como



25 también representa



Por lo tanto, a menos que se indique en contra, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir isómeros estereoquímicos sencillos, así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales o rotacionales.

30 A menos que se indique en contra, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas tautoméricas de los compuestos.

35 Además, a menos que se indique en contra, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que se diferencian únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente, por ejemplo, compuestos que tienen las estructuras de la presente invención, excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de carbono por un carbono enriquecido ¹³C o ¹⁴C. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para tratamiento, o cuando resulte adecuado, como una sal farmacéuticamente aceptable.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un compuesto que son adecuadas para el uso proyectado. En algunas formas de realización, las sales son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son coherentes con una relación beneficio/riesgo razonable. En otras formas de realización, las sales pueden ser adecuadas para su uso en ensayos in vitro, estudios cinéticos, estudios cristalográficos y similares.

45 En la técnica se conocen bien las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, S. M. Berge y col. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle, en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales

5 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 la purificación final 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.

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

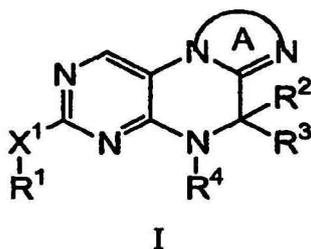
20 Pueden prepararse sales de adición de bases 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislando la sal formada de esta manera. Las sales de adición de bases incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos. Las sales de metales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

30 Se utilizan las siguientes abreviaturas:

| | |
|--------|---|
| GL | grupo saliente |
| TBTU | Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| DMA | dimetilacetamida |
| 35 TCA | ácido tricloroacético |
| ATP | trifosfato de adenosina |
| DEAD | azodicarboxilato de dietilo |
| HEPES | ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico |
| BSA | albúmina de suero bovino |
| 40 DTT | ditiotreitól |
| MOPS | ácido 4-morfolinopropanosulfónico |
| RMN | resonancia magnética nuclear |
| HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| CLEM | cromatografía líquida-espectrometría de masas |
| 45 TLC | cromatografía de capa fina |
| Tr | tiempo de retención |

Descripción detallada de la invención

En algunos aspectos, la invención proporciona compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable útiles como inhibidores de proteincinasas



en la que:

El anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros en el que el anillo está opcionalmente sustituido con haloalquilo C₁₋₆, halo, NO₂, -OH, -CN o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

5 X¹ es un enlace, -O-, NR⁸-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-;

R¹ es H, alifático C₁₋₁₀, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, estando dicho R¹ opcionalmente sustituido con 0 a 5 J¹;

Cada uno de R² y R³ es independientemente H, alifático C₁₋₁₀ o cicloalifático C₃₋₁₀, estando cada R² y R³ opcionalmente e independientemente sustituido con 0 a 5 J² y J³ respectivamente, o

10 R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S, estando dicho anillo monocíclico formado por R² y R³ opcionalmente sustituido con 0 a 4 J²³;

15 R⁴ es H, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', alifático C₁₋₁₀, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, (alifático C₁₋₆)-(cicloalifático C₃₋₁₀), (alifático C₁₋₆)-(arilo C₆₋₁₀) o (alifático C₁₋₆)-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), estando dicho R⁴ opcionalmente sustituido con 0 a 5 J⁴;

R⁸ es H, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₈, -C(O)R, -C(O)OR o -C(O)NRR';

Cada J¹ es independientemente haloalquilo C₁₋₆, halo, NO₂, CN, Q o -Z-Q, o dos J¹ tomados juntos pueden formar opcionalmente =O;

20 Cada Z es independientemente alifático C₁₋₆ en el que de 0 a 3 unidades -CH₂- en dicho alifático C₁₋₆ están opcionalmente reemplazadas con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S(O)- o -S(O)₂-, en el que cualquier unidad -CH₂- no reemplazada en dicho alifático C₁₋₆ está opcionalmente sustituida con 0 a 2 J^Z;

25 Cada Q es independientemente H, alifático C₁₋₆, un anillo monocíclico aromático o no aromático de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S o un sistema de anillos bicíclico de 8 a 12 miembros aromático o no aromático que tiene de 0 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S, estando cada Q opcionalmente sustituido con 0 a 5 J^Q;

Cada uno de J² y J³ es independientemente alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆ o -(alquilo C₁₋₄)_n-V¹, en el que n es 0 o 1,

30 cada V¹ es independientemente halo(alifático C₁₋₄), -O(halo alifático C₁₋₄), halo, NO₂, CN, OH, OR", SH, SR", NH₂, NHR", N(R")₂, COH, COR", CO₂H, CO₂R", CONH₂, CONHR", CONR"₂, OCOR", OCONH₂, OCONHR", OCON(R")₂, NHCOR", NR"COR", NHCO₂R", NR"CO₂R", NHCO₂H, NR"CO₂H, NHCONH₂, NHCONHR", NHCON(R")₂, SO₂NH₂, SO₂NHR", SO₂N(R")₂, NHSO₂R", NR"SO₂R", o

V¹ es un grupo cíclico seleccionado de cicloalifático C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 3 a 6 miembros, estando dicho grupo cíclico opcionalmente sustituido con 0 a 3 grupos J^V;

35 Cada R" es independientemente alifático C₁₋₄ sin sustituir o dos de los mismos J² y J³ juntos al mismo átomo, pueden formar juntos opcionalmente =O;

Cada uno de J^Z y J^V es independientemente halo, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆, NO₂, CN, OH, NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, -O(alifático C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alifático C₁₋₄), -O(halo alifático C₁₋₄) o halo(alifático C₁₋₄);

40 Cada uno de J^Q, J⁴ y J²³ es independientemente -M o -Y-M;

Cada Y es independientemente un alifático C₁₋₆ sin sustituir en el que de 0 a 3 unidades -CH₂- en dicho alifático C₁₋₆ están opcionalmente reemplazadas con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)- o -S(O)₂-;

- 5 Cada M es independientemente H, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆, halo(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄), heterocicilo de 3 a 6 miembros, halo, NO₂, CN, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', N(R')₂, COH, COR', CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, OCOR'. OCONH₂, OCONHR', OCON(R')₂, NHCOR', NR'COR', NHCO₂R', NR'CO₂R', NHCO₂H, NR'CO₂H, NHCONH₂, NHCONHR', NHCON(R')₂, SO₂NH₂, SO₂NHR', SO₂N(R')₂, NHCO₂R' o NR'SO₂R';
- Cada R es independientemente H o alifático C₁₋₆ sin sustituir; y
- Cada R' es alifático C₁₋₆ sin sustituir, o dos grupos R', junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 1 heteroátomo independientemente seleccionado de O, N y S.
- 10 En algunas formas de realización, el anillo A es un anillo triazol opcionalmente sustituido con haloalquilo C₁₋₆, halo, NO₂, OH, CN o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.
- En ciertas formas de realización, el anillo A es un anillo imidazol opcionalmente sustituido con haloalquilo C₁₋₆, halo, NO₂, OH, CN o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.
- En algunas formas de realización, X¹ es -O-, NR⁸- o -S-.
- 15 En otras formas de realización, X¹ es -NR⁸-.
- En algunas formas de realización, R⁸ es H o -C(O)OR en el que R es alquilo C₁₋₆; por ejemplo R⁸ es -C(O)OCH₃.
- En ciertas formas de realización, R¹ es H, arilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido.
- 20 En algunas formas de realización, R¹ está opcionalmente sustituido con -O-Q, halo, -C(O)N(R)-Q o Q; en el que cada Q en Q, -C(O)N(R)-Q y -O-Q está independientemente sustituido opcionalmente con 0 a 5 J^Q.
- En algunas formas de realización, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido en la posición para con -C(O)N(R)-Q y cualquier posición restante con -O-Q, halo o Q, en el que cada Q en Q, -C(O)N(R)-Q y -O-Q está independientemente sustituido opcionalmente con 0 a 5 J^Q.
- 25 En algunas formas de realización, J^Q es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalifático C₃₋₆, halo(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄) o heterocicilo de 3 a 6 de miembros.
- En algunas formas de realización, R¹ es heteroarilo sustituido con -C(O)N(R)-Q y cualquier posición restante con -OQ o Q, en el que cada Q en Q, -C(O)N(R)-Q y -O-Q está independientemente sustituido opcionalmente con 0 a 5 J^Q.
- 30 En algunas formas de realización, Q en -C(O)N(R)-Q es H, alifático C₁₋₄, haloalifático C₁₋₄, cicloalifático C₃₋₇, heterocicloalifático C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆) alquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆.
- En algunas formas de realización, en las que R¹ es fenilo sustituido con Q en la posición para, el fenilo está opcionalmente sustituido en alguna posición restante con halo, alifático C₁₋₄, haloalifático C₁₋₄, cicloalifático C₃₋₇, heterocicloalifático C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆) alquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆.
- 35 En algunas formas de realización, Q de -C(O)N(R)-Q es metilo, etilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 3-furanilo, 3-fluoropirrolidin-1-ilo o 3,3-difluorociclobutilo.
- En algunas formas de realización, R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₇.
- En ciertas formas de realización, R¹ es fenilo sustituido con al menos un Q en la posición para del fenilo y Q es fluoro, carboxi, trifluorometilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, difluorometoxi, morfolin-1-ilo, pirazol-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.
- 40 En algunos casos, R¹ es un heteroarilo que está sustituido con -C(O)N(R)-Q y en cualquier posición restante con -O-Q o Q, en el que cada Q en Q, -C(O)N(R)-Q y -O-Q está independientemente sustituido opcionalmente con 0 a 5 J^Q.
- En algunas formas de realización, Q en -C(O)N(R)-Q es H, alifático C₁₋₄, haloalifático C₁₋₄, cicloalifático C₃₋₇, heterocicloalifático C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆) alquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆.
- En otras formas de realización más, Q en -C(O)N(R)-Q es metilo, etilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 3-furanilo, 3-fluoropirrolidin-1-ilo o 3,3-difluorociclobutilo.
- 45 En algunos casos, R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₇. En otros casos más, R¹ es H, etilo, ciclopropilo o ciclopentilo.

ES 2 381 212 T3

En algunas formas de realización, R^1 es fenilo sustituido en la posición para con Q o -ZQ. En algunos casos, el sustituyente en la posición para es fluoro, carboxi, trifluorometilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, difluorometoxi, morfolin-1-ilo, pirazol-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es tiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo o 6-trifluorometilpiridin-3-ilo.

- 5 En ciertas formas de realización, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente H o un alquilo C_{1-3} opcionalmente e independientemente sustituido con 0 a 5 grupos J^2 y J^3 . En algunos casos, R^2 es H y R^3 es alquilo C_{1-3} , tal como etilo.

- 10 En otras formas de realización, R^2 y R^3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S, estando dicho anillo monocíclico formado por R^2 y R^3 opcionalmente sustituido con 0 a 4 J^{23} .

En algunos casos, J^{23} es H, halo, alquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} o amino.

En ciertas formas de realización, cada uno de J^2 y J^3 es independientemente alifático C_{1-6} , cicloalifático C_{3-6} o $-(C_{1-4} \text{ alquil})_n-V^1$,

- 15 en el que

n es 0 o 1,

- 20 cada V^1 es independientemente halo(alifático C_{1-4}), -O(haloalifático C_{1-4}), halo, NO_2 , CN, OH, OR", SH, SR", NH_2 , NHR", $N(R'')_2$, COH, COR", CO_2H , CO_2R'' , $CONH_2$, CONHR", $CONR''_2$, OCOR", OCONH₂, OCONHR", OCON(R'')₂, NHCOR", NR"COR", $NHCO_2R''$, NR"CO₂R", $NHCO_2H$, NR"CO₂H, $NHCONH_2$, $NHCONHR''$, $NHCON(R'')_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR'' , $SO_2N(R'')_2$, $NHSO_2R''$, NR"SO₂R", o

V^1 es un grupo cíclico seleccionado de cicloalifático C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 3 a 6 miembros, estando dicho grupo cíclico opcionalmente sustituido con 0 a 3 J^V ; y

cada R'' es independientemente alifático C_{1-4} sin sustituir, o dos de los mismos J^2 y J^3 unidos al mismo átomo, juntos pueden formar opcionalmente =O.

- 25 En algunos casos, cada uno de J^2 y J^3 es independientemente alifático C_{1-6} , cicloalifático C_{3-6} o $-(\text{alquilo } C_{1-4})_n-V^1$, en el que

n es 0 o 1,

- 30 cada V^1 es independientemente halo(alifático C_{1-4}), -O(halo alifático C_{1-4}), halo, NO_2 , CN, OH, SH, NH_2 , COH, CO_2H , $CONH_2$, OCONH₂, $NHCO_2H$, $NHCONH_2$, SO_2NH_2 o V^1 es un grupo cíclico seleccionado de cicloalifático C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 3 a 6 miembros, estando dicho grupo cíclico opcionalmente sustituido con 0 a 3 J^V ; y

cada R'' es independientemente alifático C_{1-4} sin sustituir o dos de los mismos J^2 y J^3 unidos al mismo átomo, juntos pueden formar opcionalmente =O.

- 35 En otras formas de realización, cada uno de J^2 o J^3 es independientemente amino, amido, CN, OH, alcoxi C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} y V^1 es H, halo, alquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} o amino.

En algunas formas de realización, R^4 es alifático C_{1-6} , cicloalifático C_{3-10} , heterocicloalifático C_{3-10} , arilo C_{6-14} o heteroarilo C_{5-14} cada uno opcionalmente sustituido con 0 a 5 J^4 .

En algunas formas de realización, R^4 es ciclopentilo.

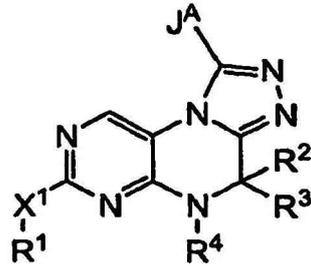
En algunas formas de realización, cada uno de J^Q , J^4 y J^{23} es independientemente -M o -Y-M.

- 40 En ciertas formas de realización, cada Y es independientemente un alifático C_{1-6} sin sustituir en el que de 0 a 3 unidades $-CH_2-$ en dicho alifático C_{1-6} están opcionalmente reemplazados con $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$;

- 45 En otras formas de realización, cada M es independientemente H, alifático C_{1-6} , cicloalifático C_{3-6} , halo(alifático C_{1-4}), O(haloalifático C_{1-4}), heterociclilo de 3 a 6 miembros, halo, NO_2 , CN, OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR', $N(R')_2$, COH, COR', CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, CONHR', $CONR'_2$, OCOR', OCONH₂, OCONHR', OCON(R')₂, NHCOR', NR'COR', $NHCO_2R'$, NR'CO₂R', $NHCO_2H$, NR'CO₂H, $NHCONH_2$, $NHCONHR'$, $NHCON(R')_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR' , $SO_2N(R')_2$, $NHSO_2R'$ o NR'SO₂R'.

En otros casos, cada M es independientemente H, alifático C_{1-6} , cicloalifático C_{3-6} , halo(alifático C_{1-4}), O(haloalifático C_{1-4}), heterociclilo de 3 a 6 miembros.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden representarse por medio de la fórmula II;

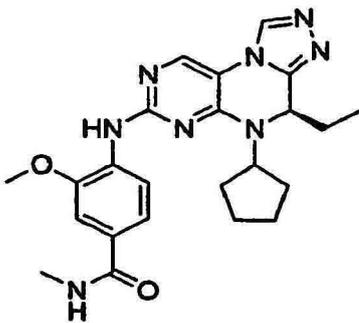


II

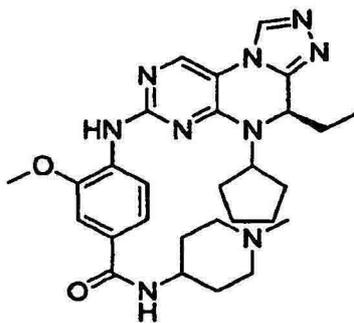
en la que X¹, R¹, R², R³ y R⁴ son como se describió anteriormente y J^A es H, alquilo C₁₋₄ u OH.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención están representados en la Tabla 1.

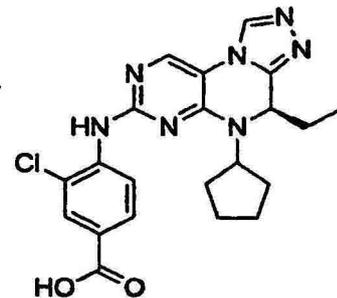
Tabla 1



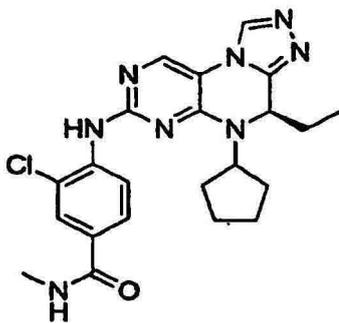
I-1



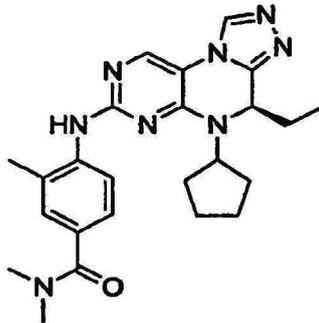
I-2



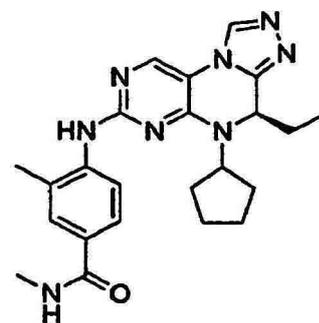
I-3



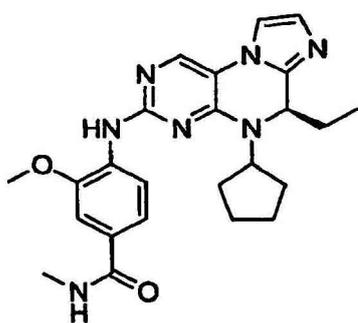
I-4



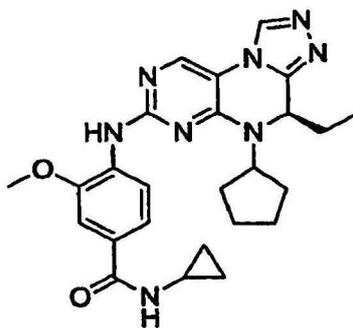
I-5



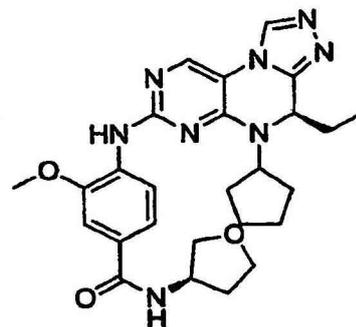
I-6



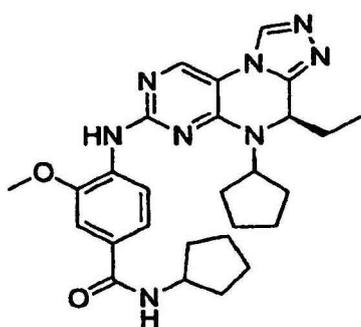
I-7



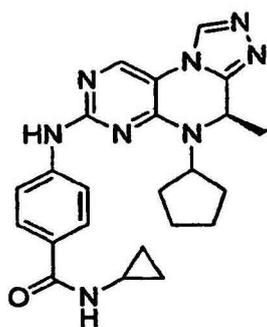
I-8



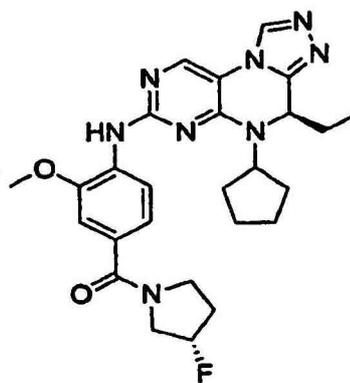
I-9



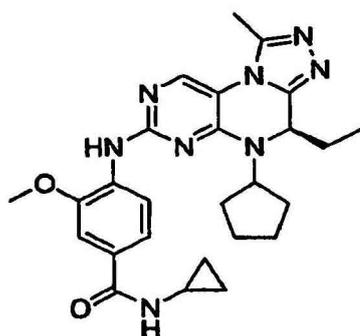
I-10



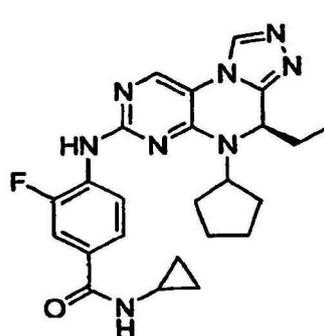
I-11



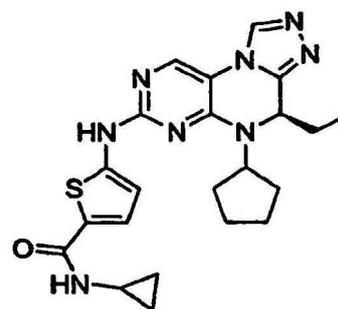
I-12



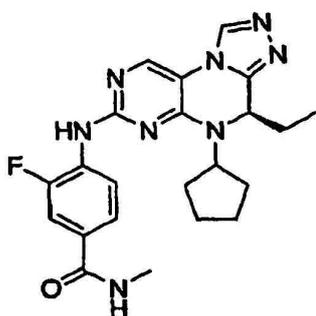
I-13



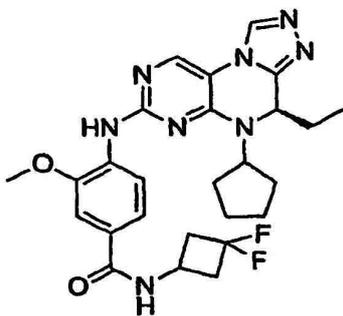
I-14



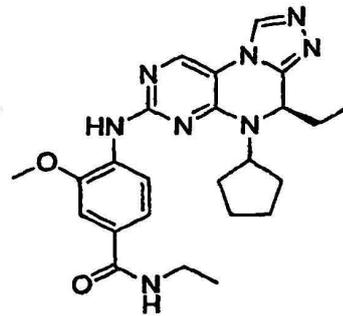
I-15



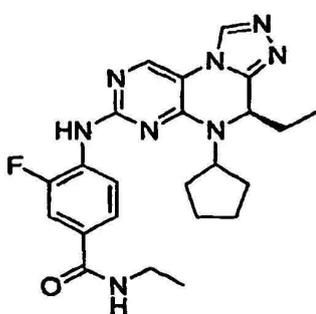
I-16



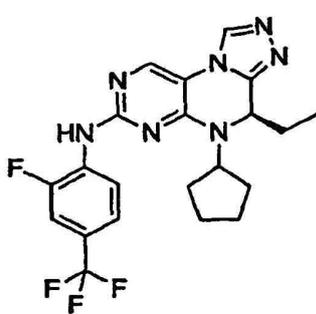
I-17



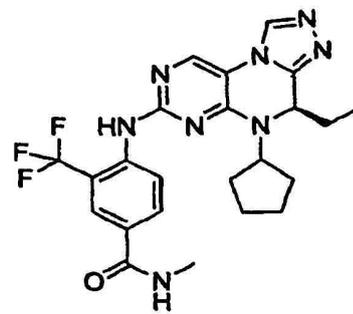
I-18



I-19



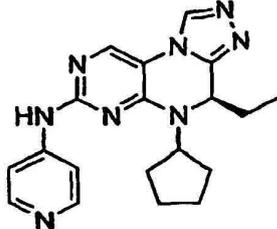
I-20



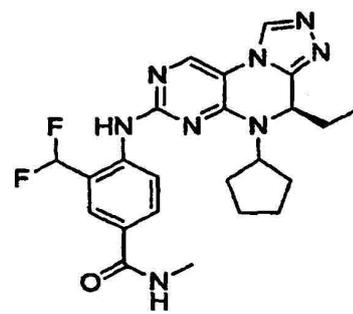
I-21



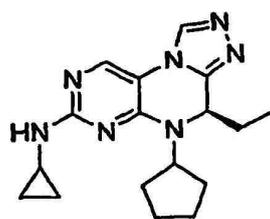
I-22



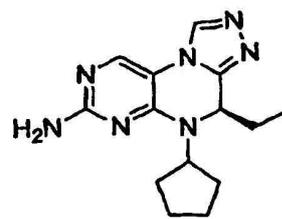
I-23



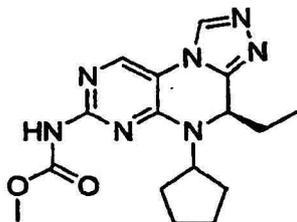
I-24



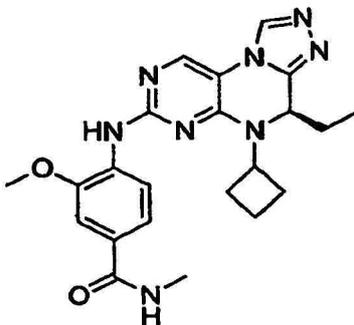
21



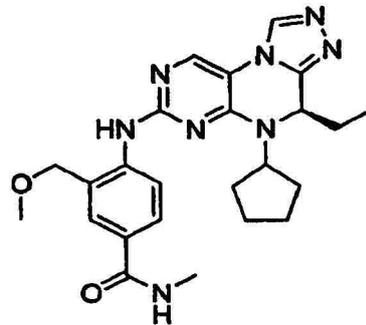
I-25



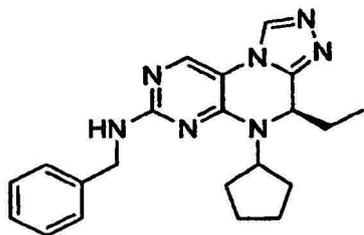
I-26



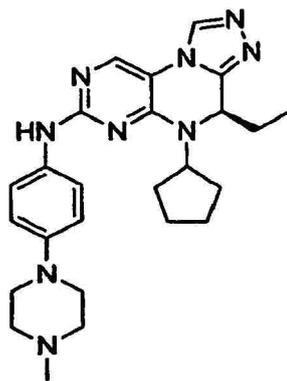
I-27



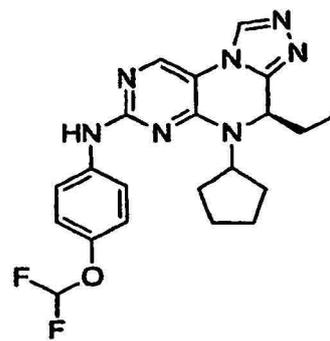
I-28



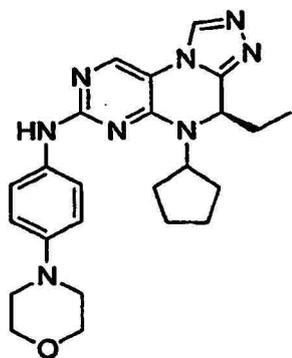
I-29



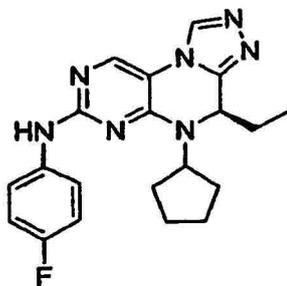
I-30



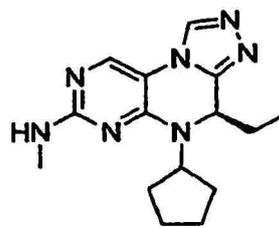
I-31



I-32



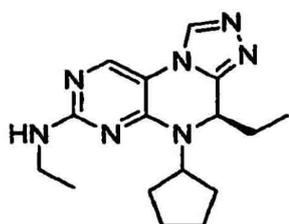
I-33



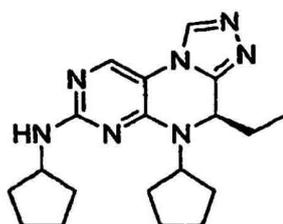
I-34

I-35

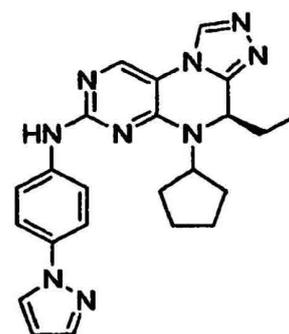
I-36



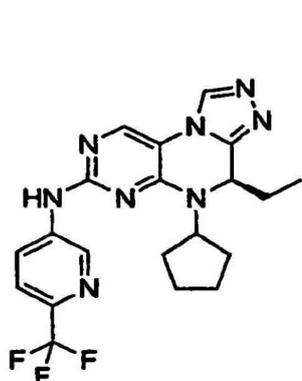
I-37



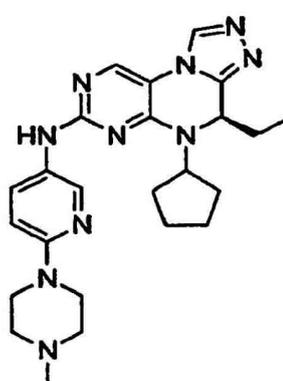
I-38



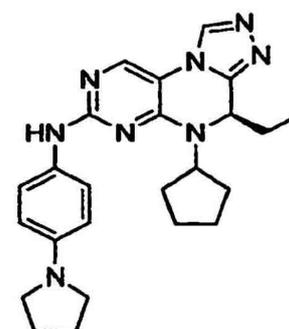
I-39



I-40



I-41

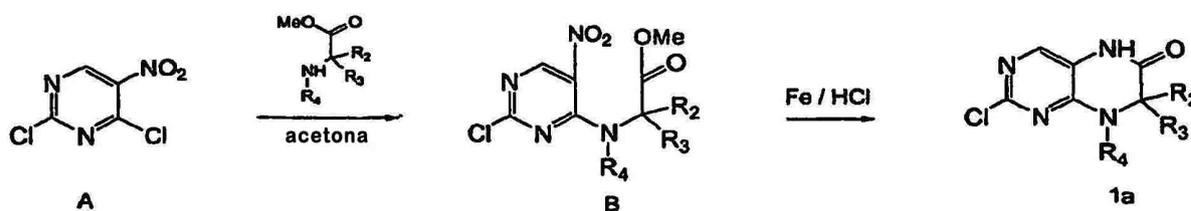


I-42

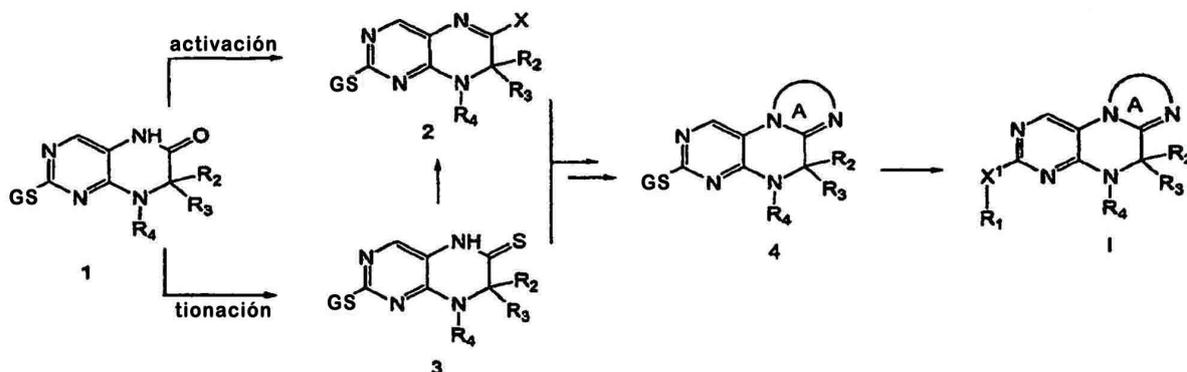
Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en general mediante procedimientos tales como los que se representan en los siguientes esquemas generales y en los ejemplos preparativos a continuación. A menos que se indique en contra, todas las variables en los siguientes esquemas son como se definen en el presente documento.

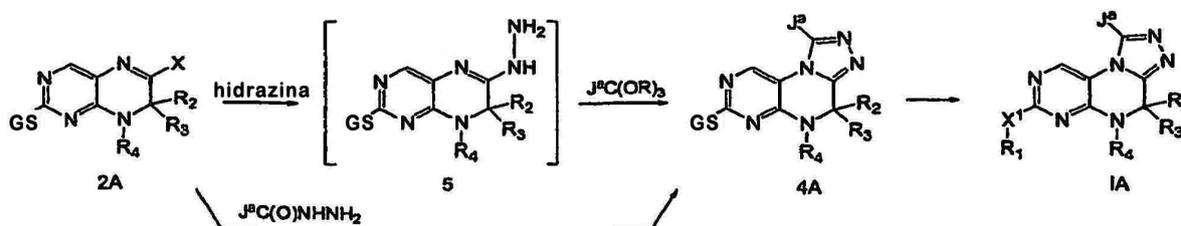
Esquema 1



El esquema 1 anterior muestra la ruta sintética para obtener el punto de partida 1a para la secuencia que se representa a continuación (véase el documento US20040176380). El cloro en la posición 4 del compuesto A se desplazó con un aminoéster en acetona (o hexano) dando B. La reducción del grupo nitro, seguida por la ciclización intramolecular in situ dio el compuesto 1a.

Esquema 2

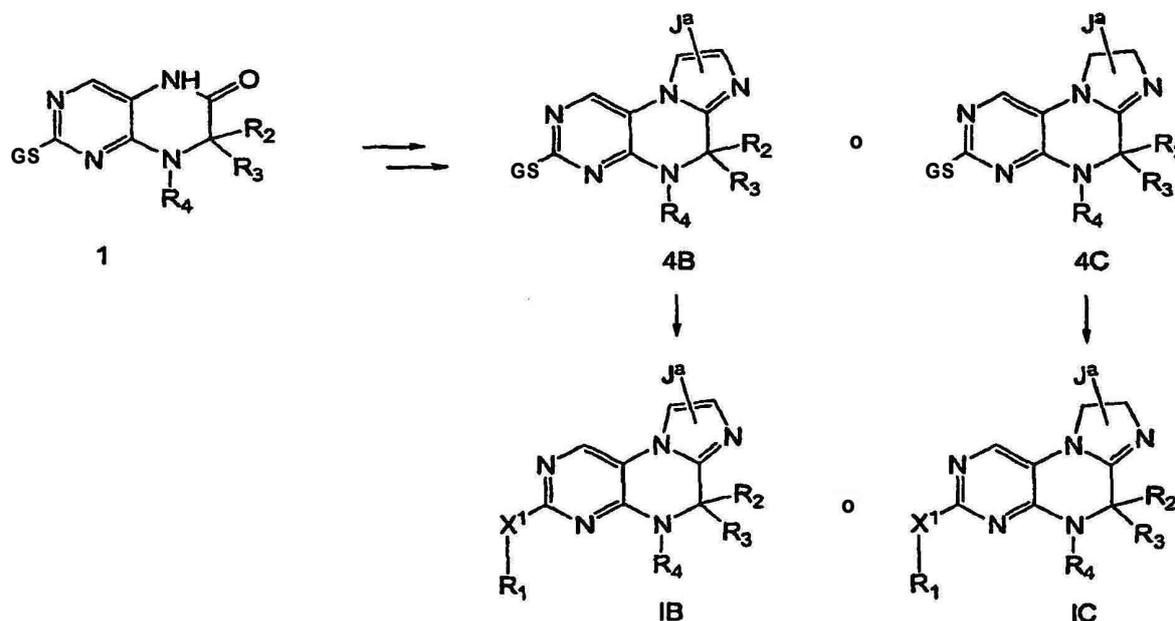
El esquema 2 anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de la presente invención. El grupo funcional lactama en 1 (véase el documento US20040176380) donde GS es un grupo saliente adecuado se activó bajo condiciones conocidas dando los compuestos 2 (X puede ser, pero sin limitación, halo, alcoxi y fosfato). El compuesto 2 se sometió a continuación a una secuencia de 1 a 2 etapas (dependiendo del anillo A) dando los compuestos 4. Como alternativa, la carbonilamida en 1 se transformó en un tiocarbonilo para proporcionar la tiolactama 3. El compuesto 3 se transformó a continuación en el compuesto 2 (X = alquiltio) o se sometió directamente a una secuencia de 1 a 2 etapas (dependiendo del anillo A) dando los compuestos 4. El GS finalmente puede utilizarse como un identificador para la preparación de los compuestos de fórmula I. En esta última etapa el GS puede, por ejemplo, ser desplazado con aminas o puede participar en reacciones conocidas de acoplamiento asistido con paladio, por ejemplo, las reacciones de Suzuki, Stille o Buchwald.

Esquema 3

El esquema 3 anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de la presente invención en los que el anillo A es un triazol. El cloroimidato en 2A (X=Cl) o fosfato (X= OP(O)(OEt)₂) en 2A reaccionó con hidrazina dando el intermedio 5. La reacción de 5 con ortoésteres J^aC(OR)₃ dio lugar a los compuestos 4A en los que el anillo A es un triazol. Como alternativa el cloroimidato o fosfato (X= OP(O)(OEt)₂) en 2A se puede hacer reaccionar con acilhidrazinas J^aC(O)NHNH₂ para dar compuestos 4A directamente en los que el anillo A es un triazol. El GS finalmente puede utilizarse como un identificador para la preparación de los compuestos de fórmula IA. En esta última etapa el GS puede, por ejemplo, ser desplazado con aminas o puede participar en reacciones de acoplamiento asistido con paladio conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Suzuki, Stille y Buchwald).

En la literatura se han informado enfoques similares para transformar amidas R¹-NH-CO-R² en R¹-triazol-R², por ejemplo:

- Trends in Het Chem, 8, 49-60, 2002
- J Org Chem, 70(7), 2878-2880, 2005
- Bioorg Med Chem Lett, 15(19), 4359-4362, 2005

Esquema 4

El esquema 4 anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de la presente invención en los que el anillo A puede ser, pero sin limitación, un imidazol 1B o una imidazolina 1C.

5 En la literatura se han informado enfoques similares para transformar amidas $R^1\text{-NH-CQ-R}^2$ en $R^1\text{-imidazol-R}^2$, por ejemplo:

- Afinidad, 45 (417), 443-446, 1988
- J Org Chem, 59 (7), 5084-5087, 1994
- Hev. Chim. Acta, 80 (3), 979-987, 1997
- Documento US2004132708

10 • Bioorg Med Chem Lett, 12 (21), 3219-3222, 2002

En la literatura se han informado enfoques similares para transformar amidas $R^1\text{-NH-CO-R}^2$ en $R^1\text{-imidazolina-R}^2$, por ejemplo:

- Afinidad, 45 (417), 443-446, 1988
- J Het Chem, 19 (1), 193-200, 1982

15 • J Org Chem, 50 (13), 2220-2224, 1985

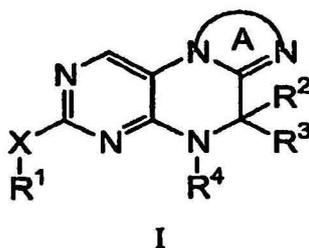
- Indian J Chem, 12 (3), 263-269, 1974
- Heterocycles, 60 (6), 1425-1432, 2003

En la literatura se han informado enfoques similares para transformar amidas $R^1\text{-NH-CO-R}^2$ en $R^1\text{-tetrahidropirimidina-R}^2$, por ejemplo:

20 • J Am Chem Soc, 126 (7), 1971-1979, 2004

- Angew Chemie, 43 (4), 478-482, 2004
- J Am Chem Soc, 103 (14), 4186-4194, 1981
- Indian J Chem, 12 (3), 263-269, 1974

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



en la que

X^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y el anillo A son como se definen en el presente documento.

5 La expresión "reacción de acoplamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a una reacción en la que la unión carbono-carbono se forma con la ayuda de un catalizador de metal. Generalmente, uno de los átomos de carbono está unido a un grupo funcional (un "grupo de acoplamiento cruzado") mientras que el otro átomo de carbono está unido a un halógeno. Ejemplos de reacciones de acoplamiento incluyen los acoplamientos de Suzuki, los acoplamientos de Stille, los acoplamientos de Negishi y los acoplamientos de Buchwald.

10 La expresión "grupo de acoplamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo funcional capaz de reaccionar con otro grupo funcional (por ejemplo halo) en una reacción de acoplamiento para formar un enlace carbono-carbono ("C-C") o un enlace carbono-nitrógeno ("C-N"). En algunas formas de realización, el enlace C-C se forma entre dos grupos aromáticos.

15 La expresión "condición de acoplamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a las condiciones químicas (por ejemplo, temperatura, longitud del tiempo de reacción, volumen del disolvente requerido) requeridas para permitir que se produzca la reacción de acoplamiento.

Ejemplos de grupos de acoplamiento y sus condiciones de acoplamientos respectivas incluyen ácidos borónicos y ésteres borónicos con condiciones de acoplamiento de Suzuki, SnBu_3 con condiciones de acoplamiento de Stille y ZnX con condiciones de acoplamiento de Negishi.

20 Estas tres condiciones de acoplamiento típicamente implican el uso de un catalizador, un disolvente adecuado y, opcionalmente, una base. Las condiciones de acoplamiento de Suzuki implican el uso de un catalizador de paladio, una base adecuada y un disolvente adecuado. Los ejemplos de catalizadores de paladio adecuados incluyen $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. Las bases adecuadas incluyen K_2CO_3 y Na_2CO_3 . Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, tolueno y etanol.

25 Las condiciones de acoplamiento de Stille implican el uso de un catalizador (usualmente paladio, aunque algunas veces níquel), un disolvente adecuado y otros reactivos opcionales. Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, tolueno y dimetilformamida.

30 Las condiciones de acoplamiento de Negishi implican el uso de un catalizador (paladio o níquel) y un disolvente adecuado. Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, tolueno y dimetilformamida. Las condiciones de Suzuki, Stille y Negishi son conocidas por los expertos en la técnica y se describen en más detalle en una diversidad de referencias, entre otras "March's Advanced Organic Chemistry".

35 Las condiciones de acoplamiento de Buchwald implican el uso de un catalizador de paladio, una base adecuada y un disolvente adecuado. Los ejemplos de catalizadores paladio adecuados incluyen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con fosfato de xanteno, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. Las bases adecuadas incluyen Cs_2CO_3 , K_2CO_3 y Na_2CO_3 . Los disolventes adecuados incluyen dioxano, tetrahidrofurano, tolueno y etanol.

40 Como comprenderán los expertos en la técnica, los grupos de acoplamiento se forman a partir de precursores de grupos de acoplamiento. Un "precursor de grupo de acoplamiento" es un reactivo o grupo de reactivos utilizado para formar un grupo de acoplamiento cruzado. Los ejemplos incluyen bis(pinacolato)diborano para la formación de ésteres de boronato, trimetilboratos para la formación de ácidos borónicos, Bu_3SnCl para la formación de estanos y ZnCl_2 para la formación de cincatos en las reacciones de acoplamientos de Negishi. Los ejemplos de las condiciones de formación del grupo de acoplamiento adecuado incluyen la producción de ésteres borónicos por medio de catálisis mediada por paladio; la producción de ácidos borónico mediante la hidrólisis de ésteres borónicos; la producción de estanos por medio de un procedimiento de dos etapas: 1) intercambio de metal y halógeno
45 seguido por 2) la transmetalación con Bu_3SnCl ; y la producción de cincatos por medio de un procedimiento de dos etapas: 1) intercambio de metal y halógeno seguido por 2) la adición de ZnCl_2 .

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de proteincinasas, y por consiguiente son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones, junto con otros usos que se describen en el presente documento. En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en las que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento, y comprenden opcionalmente un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas formas de realización, estas composiciones además comprenden opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

La presente invención proporciona compuestos y composiciones que son útiles como inhibidores de proteincinasas. En algunas formas de realización, las proteincinasas son PLK. En algunas formas de realización, PLK1.

Como inhibidores de proteincinasas, los compuestos y composiciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en los que está implicada una proteincinasa en la enfermedad, afección o trastorno. En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en los que está implicada una proteincinasa en el estado patológico. En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno causado por cinasas en los que la inhibición de la actividad enzimática está implicada en el tratamiento de la enfermedad. En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno con compuestos que inhiben la actividad enzimática al unirse a la proteincinasa. Otro aspecto proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno al inhibir la actividad enzimática de la cinasa con un inhibidor de proteincinasas.

En algunas formas de realización, dicho inhibidor de proteincinasa es un inhibidor de PLK.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento de inhibición de la actividad de proteincinasa en un paciente, comprendiendo dicho procedimiento la administración al paciente de un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.

En algunas formas de realización, los compuestos se utilizan en un procedimiento para tratar o prevenir una afección seleccionada de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, enfermedades inmunomediadas, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con hormonas, alergias, asma y enfermedad de Alzheimer. En algunas formas de realización, dicha proteincinasa es PLK. En otras formas de realización, dicha afección se selecciona de un trastorno proliferativo y un trastorno neurodegenerativo.

Dependiendo de las afecciones mediadas por proteincinasas particulares a 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, se pueden combinar agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los inhibidores de proteincinasas de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas.

Esos agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte un régimen de dosificación múltiple, del compuesto o composición que contiene el inhibidor de proteincinasa. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una sola forma farmacéutica, mezclados junto con el inhibidor de proteincinasa en una sola composición.

Como inhibidores de proteincinasas, los compuestos y composiciones de la presente invención también son útiles en muestras biológicas. Un aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de proteincinasa en una muestra biológica, cuyo procedimiento *in vitro* 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 *in vitro* o *ex vivo*, que incluye 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.

La inhibición de la actividad de proteincinasa en una muestra biológica es útil para una diversidad de fines que son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de dichos fines incluyen la transfusión sanguínea, el trasplante de órganos y el almacenamiento de especímenes biológicos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al estudio de las proteincinasas en fenómenos biológicos y patológicos; al estudio de rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por tales proteincinasas; y a la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de proteincinasas. Los ejemplos de tales usos incluyen ensayos biológicos tales como ensayos enzimáticos y ensayos basados en células.

La actividad de los compuestos como inhibidores de proteincinasas puede ser ensayada *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de cinasa o la actividad de ATPasa de la cinasa activada. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para

unirse a la proteincinasa y puede medirse por marcado radiactivo del inhibidor previo a la unión, aislando el complejo inhibidor/cinasa y determinando la cantidad de radiomarcador unido o mediante la ejecución de un experimento de competencia en el que se incuban nuevos inhibidores con la cinasa unida a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para ensayar un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor de PLK1, PLK2, PLK3 y PLK4 se presentan en los ejemplos a continuación.

5

Un aspecto de la presente invención proporciona compuestos que son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anormal. Tales enfermedades incluyen, una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa y una enfermedad neurodegenerativa.

Los ejemplos de enfermedades proliferativas e hiperproliferativas incluyen el cáncer.

10 El término "cáncer" incluye los siguientes tipos de cáncer: de mama; ovario; cuello uterino; próstata; testículo, tracto genitourinario; esófago; laringe, glioblastoma; neuroblastoma; estómago; piel, queratoacantoma; pulmonar, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón; hueso; colon; colorrectal; adenoma; páncreas, adenocarcinoma; cáncer de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar; seminoma; melanoma; sarcoma; carcinoma de vejiga; carcinoma de hígado y vías biliares; carcinoma de riñón; trastornos mieloides; trastornos linfoides, linfoma de Hodgkin, linfoma de células vellosas; cáncer de faringe y de la cavidad bucal (oral), de labio, lengua, boca, faringe; intestino delgado; colon-recto, intestino grueso, recto; cáncer de cerebro y del sistema nervioso central; leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia.

15

Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen la enfermedad de Alzheimer.

20 Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad seleccionada de una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa, o una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto, a un sujeto que lo necesite.

25 En ciertas formas de realización, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es esa cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad. Los compuestos y composiciones según el procedimiento de la presente invención pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de dicha enfermedad.

En algunas formas de realización, dicha enfermedad es una afección mediada por proteincinasas. En algunas formas de realización, dicha enfermedad es una enfermedad mediada por PLK.

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

35

La expresión "afección mediada por PLK", como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que la PLK desempeña un papel. Tales afecciones incluyen un trastorno proliferativo o hiperproliferativo o un trastorno neurodegenerativo.

40 En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, comprendiendo estas composiciones cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento, y que opcionalmente pueden comprender un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En ciertas formas de realización, estas composiciones además comprenden opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

45 Por ejemplo, pueden combinarse agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen Gleevec™, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecan, taxol, interferones y derivados de platino.

50 Otros ejemplos de agentes con los que pueden combinarse los inhibidores de la presente invención incluyen: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Exelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinirol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefenidilo y amantadina; agentes para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) tales como beta interferón (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singular®; agentes para el tratamiento de la esquizofrenia tales como zyprexa, riperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, antagonistas del TNF, antagonistas del receptor de IL-1, azatioprina, ciclofosfamida y

sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, mofetil micofenolato, interferones, corticosteroides, ciclofofamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores de la MAO, interferones y anticonvulsivos, bloqueadores de canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como bloqueadores beta, inhibidores de la ECA, diuréticos, nitratos, bloqueadores de canales de calcio y estatinas; agentes para el tratamiento de enfermedades hepáticas tales como corticostereoides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para el tratamiento de trastornos hematológicos tales como corticosteroides y agentes antileucémicos y factores de crecimiento; y para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia tales como la gamma globulina.

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

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen agentes de intercambio iónico, 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 glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, lanolina, 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 cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena, disolución salina isotónica, disolución de Ringer; alcohol etílico y disoluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes saporíferos y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición de acuerdo con el criterio del formulador.

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

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

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, pomadas o gotas), por vía bucal, como una pulverización oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta

aproximadamente 50 mg/kg y de preferencia desde aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

5 Las formas farmacéuticas líquidas para administración incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsivos 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, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Aparte de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsivos y de suspensión, agentes edulcorantes, saporíferos y perfumantes.

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

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

25 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, con frecuencia es deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. Entonces la velocidad de absorción del compuesto depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas inyectables de liberación prolongada se preparan por formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular utilizado, puede controlarse la velocidad de liberación de compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de liberación prolongada por atrapamiento del compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

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

40 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 inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores 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 algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerilo, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tamponadores.

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

duras, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

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

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, vaporizadores, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. También están contempladas dentro del ámbito de esta invención las formulaciones oftálmicas, las gotas óticas y las gotas oculares. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas farmacéuticas se preparan disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o en un gel.

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

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

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" es un aducto o derivado que, una vez administrado al paciente que lo necesita, es capaz de proporcionar, de manera directa o indirecta, un compuesto como se describe en el presente documento de otra manera. Ejemplos de derivados farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres y sales de tales ésteres.

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 su administración a un receptor, es capaz de proporcionar, de manera directa o indirecta, un compuesto de la presente invención o un metabolito o un resto del mismo activo desde el punto de vista inhibitorio. Los derivados o profármacos particularmente favorecidos son los 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 los que aumentan la administración del compuesto precursor a un compartimiento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) respecto a la especie precursora.

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

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

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverización para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea o intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. De preferencia, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril

- también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden utilizarse están: agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se utilizan de manera convencional aceites no volátiles, estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede utilizarse cualquier aceite blando no volátil incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsivos o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas o de otro tipo farmacéuticamente aceptables también pueden usarse con el fin de la formulación.
- 5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable que incluye cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos usados comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsivos y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, saporíferos o colorantes.
- 10
- 15 Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.
- 20
- 25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, en especial cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, de la piel o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos se preparan fácilmente.
- 30 La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede llevarse a cabo en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos para administración por vía tópica.
- 35 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsiva y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.
- 40
- 45 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en disolución salina isotónica estéril de pH ajustado o, de preferencia, como disoluciones en disolución salina isotónica estéril de pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de bencalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada tal como vaselina.
- 50 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse por aerosol nasal o por inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, utilizando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.
- 55 La cantidad de inhibidor de proteincinasa que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una sola forma farmacéutica variará dependiendo del huésped tratado, y del modo de administración particular. De preferencia, las composiciones deberían formularse de modo que pueda administrarse una dosis de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que reciba estas composiciones.
- También debería entenderse que una dosificación y una pauta de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico utilizado, la edad, el peso corporal, el estado general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica y el criterio del médico a cargo del tratamiento y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de inhibidor también dependerá del compuesto particular en la composición.

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

En algunas formas de realización, los compuestos se utilizan en un procedimiento para tratar o prevenir una afección proliferativa, tal como el cáncer, un tratamiento neurodegenerativo, un trastorno autoinmune, un trastorno inflamatorio y un trastorno inmunomediado. En algunas formas de realización, los compuestos se utilizan en un procedimiento para tratar o prevenir una afección seleccionada de cánceres tales como el cáncer de mama, colon, próstata, piel, páncreas, cerebro, tracto genitourinario, sistema linfático, estómago, laringe y pulmón, incluidos el adenocarcinoma de pulmón y el cáncer de pulmón de células pequeñas, el ictus, la diabetes, el mieloma, la hepatomegalia, la cardiomegalia, la enfermedad de Alzheimer, la fibrosis quística y enfermedades virales, o cualquiera de las enfermedades específicas descritas anteriormente.

En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse por medio de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Esos compuestos pueden analizarse mediante procedimientos conocidos, incluyendo CLEM (cromatografía líquida, espectrometría de masas) y RMN (resonancia magnética nuclear). Los compuestos de la presente invención también pueden probarse de acuerdo con estos ejemplos.

Ejemplos

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 en contra, el procedimiento de HPLC utilizado para obtener el tiempo de retención indicado es el siguiente:

Columna: columna ACE C8, 4,6 x 150 mm

Gradiente: acetonitrilo al 0-100% + metanol 60:40 (Tris fosfato 20 mM)

Caudal: 1,5 ml/minuto

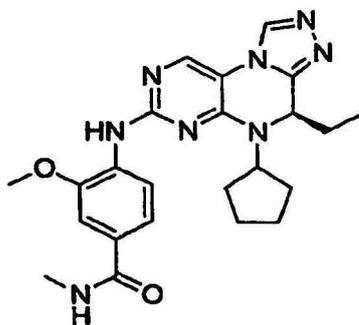
Detección: 225 nm

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

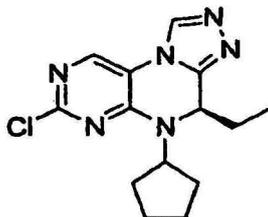
Los espectros de RMN de ^1H se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker DPX 400 y se informaron en δ ppm. Los siguientes compuestos de fórmula (I) se prepararon y se analizaron como se indica a continuación.

Ejemplo 1:

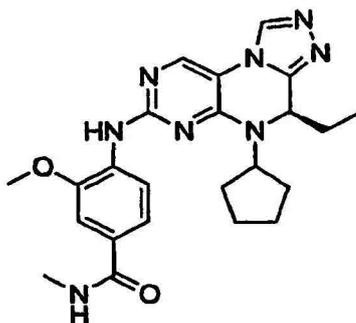
4-((R)-5-ciclopentil+etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-1)



I-1

Procedimiento A: (R)-7-cloro-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridina

5 Se agitó (R)-2-cloro-8-ciclopentil-7-etil-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona (100 mg, 0,357 mmol) en oxicluro de fósforo (3,0 ml) a 110 °C durante 3 horas, a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano anhidro y se añadió gota a gota a hidrazina 1,0 M en THF (3,6 ml, 3,57 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche, se retomó en acetato de etilo y se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo de hidrazida bruta se disolvió en ortoformato de trimetilo (2,0 ml) y se agitó a 110 °C durante 90 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó por medio de
10 cromatografía de resolución rápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar (R)-7-cloro-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridina (68 mg, 63 %) como un sólido marrón pálido; RMN de ¹H (DMSO D⁶) 0,75 (3H, t), 1,50-1,64 (2H, m), 1,80-2,08 (8H, m), 4,22-4,33 (1H, m), 5,28-5,35 (1H, m), 8,68 (1H, s), 9,35 (1H, s); EM (EV⁺) 305.

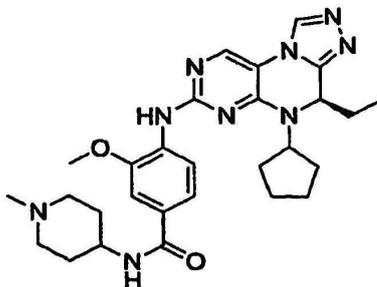
Procedimiento B: 4-((R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-1)

15 A una disolución de (R)-7-cloro-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridina (80 mg, 0,263 mmol) en una mezcla de etanol/agua (1/4, 5 ml) se le añadió 4-amino-3-metoxi-N metilbenzamida (72 mg, 0,394 mmol) seguida de una cantidad catalítica de HCl concentrado (0,04 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 24
20 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se alcalinizó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó la fase orgánica (MgSO₄) y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida dando el compuesto del título como un sólido incoloro (92 mg, rendimiento del 78%).

Presentado como una base libre.

RMN de ¹H (DMSO D⁶) 0,75 (3H, t), 1,43-1,60 (4H, m), 1,80-2,07 (6H, m), 2,80 (3H, d), 3,88 (3H, s), 4,19 (1H, m), 5,38 (1H, m), 7,50 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,83 (1H, d), 8,47 (1H, m), 8,67 (1H, s), 9,31 (1H, s), 9,40 (1H, s a); EM (EV⁺) 449.

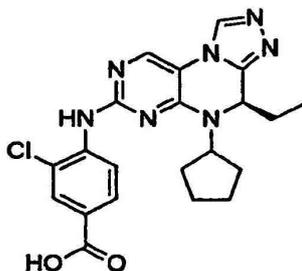
Ejemplo 2: 4-((R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (I-2)



Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una base libre.

- 5 RMN de ^1H (DMSO D^6) 0,73 (3H, t), 1,52-2,11 (15H, m), 2,25 (3H, s), 2,80-2,92 (2H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 4,37-4,47 (1H, m), 5,16-5,22 (1H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 7,94 (1H, s), 8,12 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,61 (1H, s), 9,25 (1H, s); EM (EV^+) 532.

Ejemplo 3: ácido 4-((R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-3-clorobenzoico (I-3)



I-3

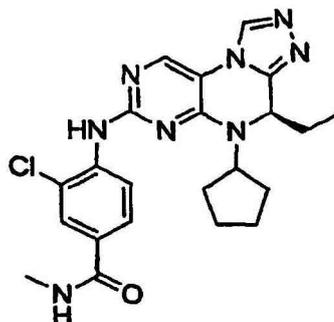
10

Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una base libre.

EM (EV^+) 440; (EV) 438.

Ejemplo 4

- 15 **Procedimiento C:** 4-((R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3]pteridin-7-ilamino)-3-cloro-N-metilbenzamida (I-4)



I-4

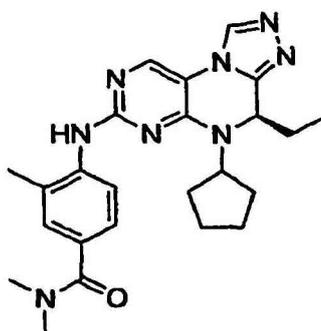
5 Se disolvió ácido 4-((R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-3-clorobenzoico (I-3) (27 mg) en DMF (0,4 ml) y se trató con carbonil diimidazol (12 mg, 0,077 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 90 min. La disolución se enfrió en un baño de hielo y burbujeo de gas metilamina durante 2 min. La mezcla se agitó a TA durante 2 horas, se evaporó bajo presión reducida y se purificó por medio de cromatografía dando 4-((R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-3-cloro-N-metilbenzamida (15 mg) como un sólido incoloro.

Presentado como una base libre.

RMN de ^1H (DMSO D_6) 0,71 (3H, t), 1,37-2,05 (10H, m), 2,80 (3H, s), 4,12-4,25 (1H, m), 5,20-5,31 (1H, m), 7,88 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,50-8,55 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,97 (1H, s a), 9,35 (1H, s); EM (EV^+) 453, (EV^-) 451.

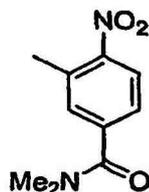
10 Ejemplo 5:

4-((R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3]pteridin-7-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida (I-5)



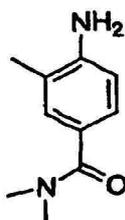
I-5

Procedimiento D: N,N,3-Trimetil-4-nitrobenzamida



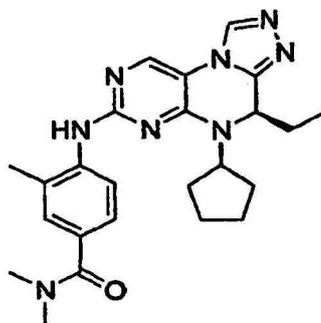
15 Se agitó ácido 3-metil-4-nitrobenzoico (3,0 g, 16,56 mmol) en DMF (30 ml) con carbonil diimidazol (3,22 g, 1,2 Eq.) durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió dimetilamina (2 M en THF, 25 ml, 3 Eq.). A continuación, se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua helada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (6 veces). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. La trituration con éter seguida por filtración dio N,N,3-trimetil-4-nitrobenzamida (2,6 g, sólido incoloro); EM (EV^+) 209.

Procedimiento E: 4-Amino-N,N,3-trimetilbenzamida



Se hidrogenó N,N,3-trimetil-4-nitrobenzamida (0,6 g, 2,88 mmol) en metanol utilizando el aparato H-cube (1,2 ml/min, temperatura ambiente, presión atmosférica). La reacción se completó tras 45 minutos. La eliminación del disolvente en vacío dio 4-amino-N,N,3-trimetilbenzamida como un sólido incoloro (cuantitativo); EM (EV⁺) 179.

4-((R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3]pteridin-7-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida (I-5)



I-5

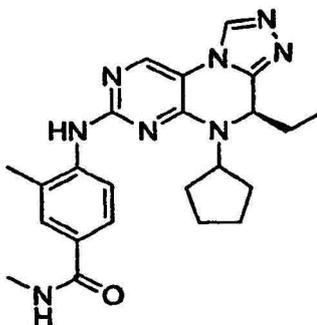
5

Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una base libre.

RMN de ¹H (DMSO D⁶) 0,69 (3H, t), 1,25-1,45 (4H, m), 1,70-2,05 (6H, m), 2,27 (3H, s), 2,97 (6H, s), 4,08-4,15 (1H, m), 5,30-5,37 (1H, m), 7,29 (1H, d), 7,36 (1H, s), 7,46 (1H, d), 8,62 (1 H, s), 9,33 (1 H, s), 9,75 (1H, s a); EM (EV⁺) 447, (EV⁻) 445.

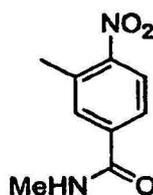
10 **Ejemplo 6:**

4-((R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3]pteridin-7-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida (I-6)

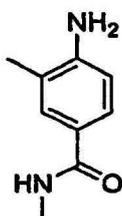


I-6

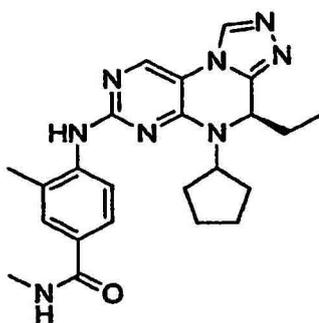
N,3-Dimetil-4-nitrobenzamida



15 Preparado utilizando el procedimiento D

4-Amino-N,3-dimetilbenzamida

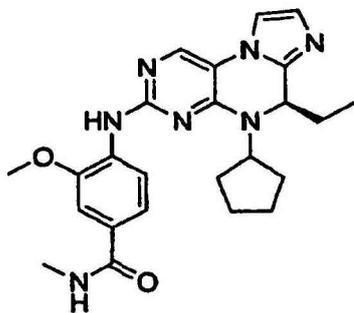
Preparado utilizando el procedimiento E, presentado como una base libre.

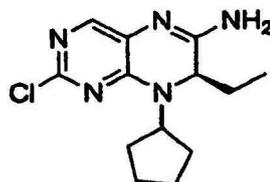
4-((R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3]pteridin-7-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida (I-6)**I-6**

5

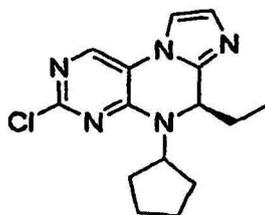
Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una base libre.

RMN de ^1H (DMSO D_6) 0,68 (3H, t), 1,15-1,35 (4H, m), 1,65-2,05 (6H, m), 2,26 (3H, s), 2,78 (3H, s), 4,03-4,17 (1H, m), 5,36-5,43 (1H, m), 7,52 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,90 (1H, s), 8,52-8,57 (1H, m), 8,74 (1H, s), 9,39 (1H, s), 10,13 (1H, s); EM (EV^+) 433, (EV^-) 431.

10 Ejemplo 7:**4-((R)-5-ciclopentil-6-etil-5,6-dihidroimidazo[1,2]pteridin-3-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-7)****I-7**

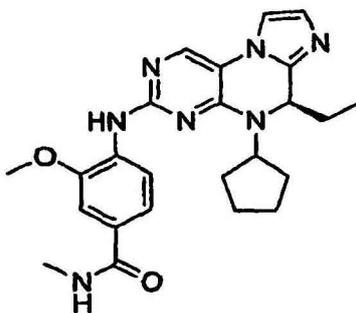
Procedimiento F: (R)-2-cloro-8-ciclopentil-7-etil-7,8-dihidropteridin-6-amina

5 Se calentó (R)-2-cloro-8-ciclopentil-7-etil-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona (200 mg, 0,714 mmol) en POCl_3 (6 ml) a 100°C durante 4,5 horas. El disolvente se eliminó en vacío y se obtuvo la mezcla azeotrópica dos veces con tolueno seco. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 seco (1,5 ml) y se añadió gota a gota a THF (5 ml) y en NH_3 líquido (4,2 g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc 3 veces. Los extractos orgánicos combinados se concentraron en vacío dando (R)-2-cloro-8-ciclopentil-7-etil-7,8-dihidropteridin-6-amina como un aceite marrón (181 mg). EM (EV^+) 280, (EV^-) 278.

Procedimiento G: (R)-3-cloro-5-ciclopentil-6-etil-5,6-dihidroimidazo [1,2-f]pteridina

10 Se trató (R)-2-cloro-8-ciclopentil-7-etil-7,8-dihidropteridin-6-amina (177 mg, 0,64 mmol) en MeOH (1,5 ml) con cloroacetaldehído acuoso al 50% (131 μl , 1,3 Eq.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Se añadió otra porción más de cloroacetaldehído acuoso al 50% (400 μl , 3,0 Eq.) y la mezcla de reacción se calentó a 68°C durante la noche. Se añadió NaHCO_3 (acuoso saturado) y EtOAc y la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró en vacío.

15 EM (EV^+) 304.

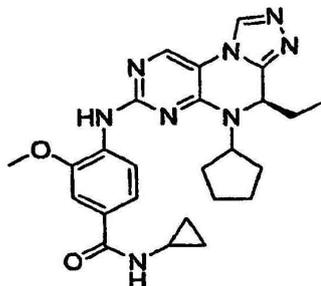
4-((R)-5-ciclopentil-6-etil-5,6-dihidroimidazo[1,2]pteridin-3-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-7)**I-7**

Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una base libre.

20 RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) 0,66 (3H, t), 1,55-2,13 (10H, m), 2,79 (3H, d), 3,94 (3H, s), 4,35-4,48 (1H, m), 4,98-5,07 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,45-7,53 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,25-8,38 (2H, m), 8,45 (1H, s); EM (EV^+) 448, EM (EV^-) 446.

Ejemplo 8:

(R)-4-(5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida (I-8)

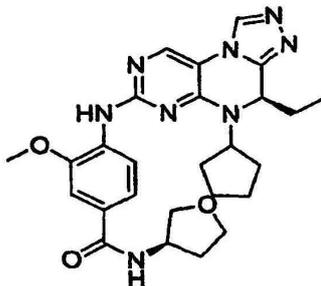


5 Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una base libre.

RMN de ^1H DMSO D^6 0,56-0,59 (2H, m), 0,68-0,73 (5H, m), 1,55-2,10 (10H, m), 2,82 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,42 (1H, m), 5,21 (1H, m), 7,46-7,48 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,59 (1H, s), 9,25 (1H, s); HPLC tr (minutos): 8,91; EM (EV^+) 475, (EV^-) 474.

Ejemplo 9:

10 **4-((R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-3-metoxi-N-((R)tetrahidrofuran-3-il)benzamida (I-9)**

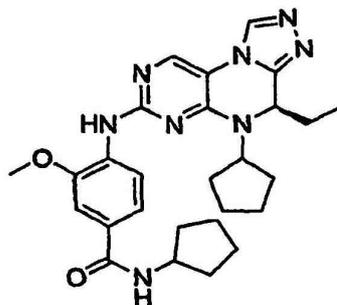


Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una base libre.

15 RMN de ^1H DMSO D^6 0,71 (3H, t), 1,55-2,20 (12H, m), 3,60 (1H, dd), 3,72 (1H, m), 3,87 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,40-4,53 (2H, m), 5,22 (1H, m), 7,51-7,54 (2H, m), 7,96 (1H, s), 8,30 (1H, m), 8,42 (1H, d), 8,60 (1H, s), 9,25 (1H, s); HPLC tr (minutos): 8,63; EM (EV^+) 505.

Ejemplo 10:

(R)-N-ciclopentil-4-(5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-3-metoxibenzamida (I-10)

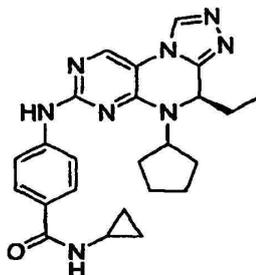


20 Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una base libre.

RMN de ^1H DMSO D_6 0,71 (3H, t), 1,48-1,65 (6H, m), 1,67-2,09 (12H, m), 3,93 (3H, s), 4,21-4,26 (1H, m), 4,42 (1H, quint.), 5,20-5,22 (1H, m), 7,49-7,51 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,16 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,59 (1H, s), 9,25 (1H, s); HPLC tr (minutos): 9,76; EM (EV^+) 503, (EV^-) 501.

Ejemplo 11:

5 **(R)-4-(5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-N-ciclopropilbenzamida (I-11)**

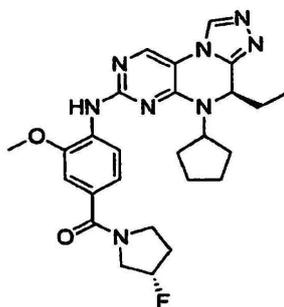


Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una base libre.

10 RMN de ^1H DMSO D_6 0,53-0,57 (2H, m), 0,63-0,73 (5H, m), 1,59-1,99 (9H, m), 2,06-2,15 (1H, m), 2,79-2,83 (1H, m), 4,48-4,55 (1H, m), 5,21 (1H, dd), 7,73-7,80 (4H, m), 8,26 (1H, d), 8,60 (1H, s), 9,25 (1H, s), 9,65 (1H, s); HPLC tr (minutos): 8,36; EM (EV^+) 445, (EV^-) 443.

Ejemplo 12:

4-((R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-3-metoxifenil)((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona (I-12)

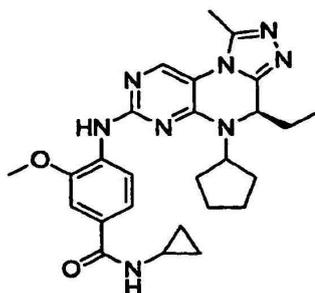


15 Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una base libre.

RMN de ^1H DMSO D_6 0,70 (3H, t), 1,50-1,62 (2H, m), 1,69-2,23 (10H, m), 3,53-3,84 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,38 (1H, t), 5,20 (1H, dd), 5,40 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,25 (1H, s); HPLC tr (minutos): 8,94; EM (EV^+) 507, (EV^-) 505.

Ejemplo 13:

20 **(R)-5-ciclopentil-4-etil-1-metil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida (I-13)**

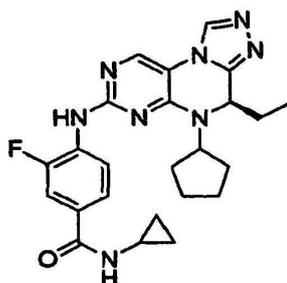


Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una base libre.

RMN de ^1H DMSO D_6 0,55-0,60 (2H, m), 0,69-0,78 (5H, m), 1,55-2,10 (10H, m), 2,68 (3H, s), 2,82 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,48 (1H, quint.), 5,01 (1H, dd), 7,46-7,49 (2H, m), 7,94 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,45 (1H, s); HPLC tr (minutos): 9,12; EM (EV^+) 490, (EV^-) 488.

5 **Ejemplo 14:**

(R)-4-(5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-N-ciclopropil-3-fluorobenzamida (I-14)

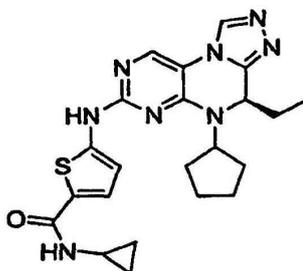


Preparado utilizando el procedimiento C, presentado como una base libre.

10 RMN de ^1H DMSO D_6 0,55-0,59 (2H, m), 0,67-0,73 (5H, m), 1,46-1,95 (10H, m), 2,84 (1H, m), 4,30 (1H, quint.), 5,18 (1H, dd), 7,64-7,70 (2H, m), 7,91 (1H, t), 8,41 (1H, d), 8,55 (1H, s), 9,02 (1H, s), 9,24 (1H, s); HPLC tr (minutos): 8,58; EM (EV^+) 464, (EV^-) 462.

Ejemplo 15:

15 **(R)-5-(5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-N-ciclopropiltiofen-2-carboxamida (I-15)**

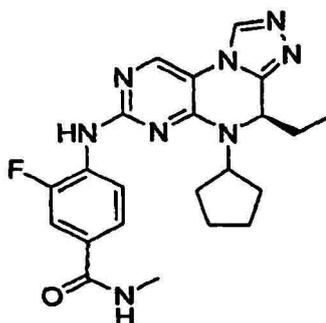


Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una base libre.

20 RMN de ^1H DMSO D_6 0,48-0,54 (2H, m), 0,63-0,74 (5H, m), 1,65-1,95 (10H, m), 2,74 (1H, m), 4,83 (1H, s a), 5,24 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,47 (1H, d), 8,14 (1H, d), 8,63 (1H, s), 9,24 (1H, s), 10,83 (1H, s a); HPLC tr (minutos): 8,17; EM (EV^+) 452, (EV^-) 450.

Ejemplo 16:

(R)-4-(5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-3-fluoro-N-metilbenzamida (I-16)



Preparado utilizando el procedimiento C, presentado como una sal metilato.

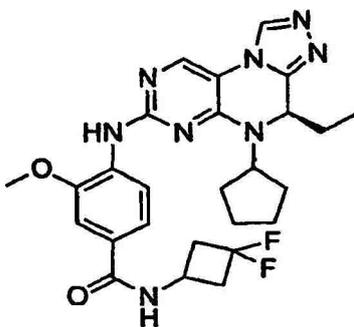
Procedimiento H: formación del mesilato

5 Se disolvió la base libre (38,2 mg, 0,088 mmol) en metanol caliente (3 ml) y se trató con ácido metanosulfónico (5,68 µl, 0,088 mmol), se evaporó bajo presión reducida y se formó la mezcla azeotrópica tres veces con éter dietílico. El residuo se trituró con éter y se filtró dando la sal metanosulfonato (50,4 mg).

RMN de ^1H DMSO D^6 0,69 (3H, t), 1,35-1,55 (4H, m), 1,70-2,0 (6H, m), 2,33 (3H, s), 2,79 (3H, d), 4,24 (1H, quint.), 5,25 (1H, dd), 7,69-7,73 (2H, m), 7,84 (1H, t), 8,48 (1H, q), 8,57 (1H, s), 9,28 (1H, s), 9,39 (1H, s); HPLC tr (minutos): 8,07; EM (EV^+) 438, (EV^-) 436.

Ejemplo 17:

10 **(R)-4-(5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metoxibenzamida (I-17)**

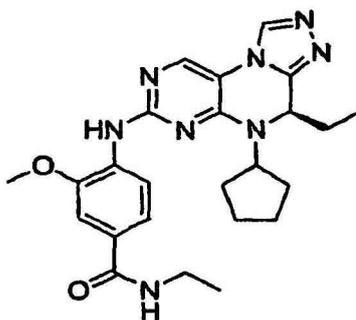


Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una sal metilato (procedimiento H).

15 RMN de ^1H DMSO D^6 0,70 (3H, t), 1,42-1,70 (4H, m), 1,75-2,04 (6H, m), 2,33 (3H, s), 2,70-2,85 (2H, m), 2,90-3,20 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,32 (2H, m), 5,33 (1H, dd), 7,52-7,56 (2H, m), 7,99 (1H, d), 8,59 (1H, s), 8,78 (1H, d), 8,98 (1H, s a), 9,30 (1H, s); HPLC tr (minutos): 9,35; EM (ES^+) 526, (EV^-) 524.

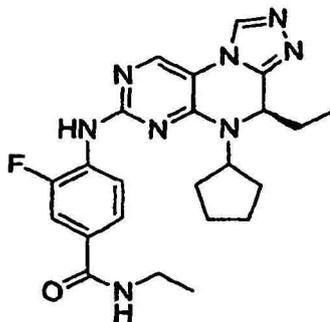
Ejemplo 18:

(R)-4-(5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-N-etil-3-metoxibenzamida (I-18)



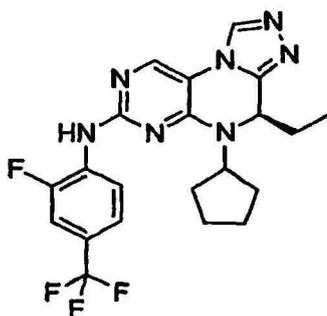
20 Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una sal metilato (procedimiento H).

RMN de ^1H DMSO D^6 0,70 (3H, t), 1,14 (3H, t), 1,45-1,67 (4H, m), 1,77-2,30 (6H, m), 2,31 (3H, s), 3,31 (2H, quint.), 3,91 (3H, s), 4,32 (1H, quint.), 5,32 (1H, dd), 7,52 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,98 (1H, a d), 8,47 (1H, t), 8,58 (1H, s), 8,85 (1H, s a), 9,29 (1H, s); HPLC tr (minutos): 8,94; EM (EV^+) 463, (EV^-) 461.

Ejemplo 19:**(R)-4-(5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-N-etil-3-fluorobenzamida (I-19)**

Preparado utilizando el procedimiento C, presentado como una sal metilato (procedimiento H).

5 RMN de ^1H DMSO D_6 0,70 (3H, t), 1,13 (3H, t), 1,38-1,55 (4H, m), 1,75-2,00 (6H, m), 2,32 (3H, s), 3,29 (2H, quint.), 4,23 (1H, quint.), 5,27 (1H, dd), 7,70-7,77 (2H, m), 7,83 (1H, t), 8,51 (1H, t), 8,57 (1H, s), 9,29 (1H, s), 9,45 (1H, s a); HPLC tr (minutos): 8,64; EM (EV^+), 452, (EV^-) 450.

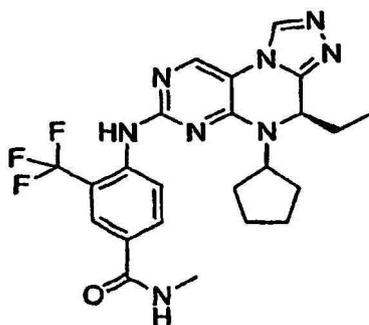
Ejemplo 20:**(R)-5-ciclopentil-4-etil-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-20)**

10 Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una sal metilato (procedimiento H).

RMN de ^1H DMSO D_6 0,69 (3H, m), 1,35-1,45 (4H, m), 1,73-2,00 (6H, m), 2,38 (3H, s), 4,16 (1H, quint.), 5,31 (1H, dd), 7,63 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,91 (1H, t), 8,62 (1H, s), 9,34 (1H, s), 9,85 (1H, s a); HPLC tr (minutos): 10,44; EM (EV^+) 448, (EV^-) 446.

Ejemplo 21:

15 **Procedimiento I: (R)-4-(5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-N-metil-3-(trifluorometil)benzamida (I-21)**



- 5 Se agitó una mezcla de (R)-7-cloro-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridina (100 mg, 0,329 mmol), 4-amino-3-trifluorometil-N-metilbenzamida, acetato de paladio (6 mg), carbonato de cesio (214 mg, 0,658 mmol) y fosfato de xanteno (20 mg) en dioxano (4 ml) a 150 °C en un microondas durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-12% / acetato de etilo dando 4-((R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridina-7-ilamino)-3-trifluorometil-N-metilbenzamida como un cristal incoloro (70 mg, 46%).

Presentado como una sal mesilato (procedimiento H).

- 10 RMN de ^1H DMSO D^6 0,67 (3H, t), 0,96-1,35 (4H, m), 1,60-2,00 (6H, m), 2,34 (3H, s), 2,83 (3H, d), 3,90-4,03 (1H, m), 5,25-5,32 (1H, m), 7,82 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,75 (1H, d), 9,30 (1H, s), 9,46-9,66 (1H, s a); HPLC tr (minutos): 8,94; EM (EV^+) 487.

Ejemplo 22:

(R)-5-ciclopentil-4-etil-N-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-22)

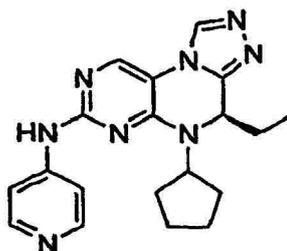


- 15 Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una base libre.

RMN de ^1H DMSO D^6 0,69-0,73 (3H, m), 1,59 (2H, m), 1,66-1,91 (7H, m), 2,06 (1H, m), 4,48 (1H, m), 5,18 (1H, m), 6,94 (1H, m), 7,25-7,28 (2H, m), 7,69-7,71 (2H, m), 8,55 (1H, s), 9,23 (1H, s), 9,37 (1H, s); HPLC tr (minutos): 9,75; EM (EV^+) 362, (EV^-) 360.

Ejemplo 23:

- 20 (R)-5-ciclopentil-4-etil-N-(piridin-4-il)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-23)

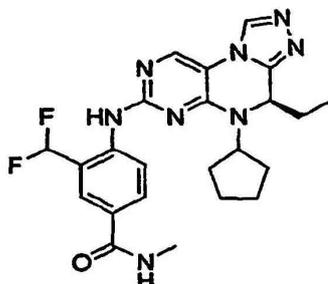


Preparado utilizando el procedimiento I, presentado como una base libre.

- 25 RMN de ^1H DMSO D^6 0,70-0,74 (3H, m), 1,62-1,63 (2H, m), 1,72-1,93 (7H, m), 2,11 (1H, m), 4,54 (1H, m), 5,23 (1H, m), 7,72 (2H, d), 8,33 (2H, d), 8,64 (1H, s), 9,27 (1H, s), 9,83 (1H, s); HPLC tr (minutos): 8,70; EM (EV^+) 363, (EV^-) 361.

Ejemplo 24:

(R)-4-(5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino-3-(difluorometil)-N-metilbenzamida (I-24)



Preparado utilizando el procedimiento I, presentado como una sal metilato (procedimiento H).

- 5 RMN de ^1H DMSO D^6 0,69 (3H, t), 1,17-1,34 (4H, m), 1,71-1,89 (6H, m), 2,33 (3H, s), 2,81 (3H, d), 4,07-4,11 (1H, m), 5,27-5,29 (1H, m), 7,25 (1H, t), 7,70 (1H, d), 8,04 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,63-8,65 (1H, m), 9,31 (1H, s), 9,60-9,64 (1H, m); HPLC tr (minutos): 8,28; EM (EV^+) 469, (EV^-) 467.

Ejemplo 25:

(R)-5-ciclopentil-4-etil-N-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-25)



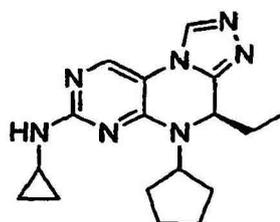
10

Preparado utilizando el procedimiento I, presentado como una base libre.

RMN de ^1H DMSO D^6 0,69-0,73 (3H, m), 1,57-1,58 (2H, m), 1,71-1,90 (7H, m), 2,07 (1H, m), 4,48 (1H, m), 5,20 (1H, m), 7,30 (1H, m), 8,113-8,15 (2H, m), 8,58 (1H, m), 8,87 (1H, d), 9,25 (1H, s), 9,55 (1H, s); HPLC tr (minutos): 8,50; EM (EV^+) 363, (EV^-) 361.

Ejemplo 26:

Procedimiento J: (R)-5-ciclopentil-N-ciclopropil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-26)



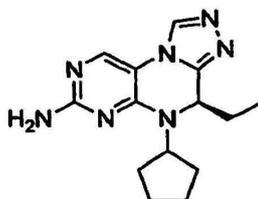
Se calentó (R)-7-cloro-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridina (70 mg, 0,23 mmol), ciclopropilamina (0,5 ml, 7,18 mmol) y DIPEA (0,16 ml, 0,918 mmol) en nBuOH (2 ml) en un tubo sellado en el microondas a 140 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró en vacío y se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa [Waters Sunfire C18, 10 μM , columna de 100Å, gradiente de B del 10% al 95% (disolvente A: TFA al 0,05% en agua; disolvente B: CH_3CN) durante 16 minutos a 25 ml/min] dando el compuesto del título como un polvo blancuzco. La base libre se generó utilizando una resina de bicarbonato y se liofilizó dando el compuesto del título como un sólido incoloro (25,6 mg, rendimiento del 34%)

25 Presentado como una base libre.

RMN de ^1H DMSO D^6 0,46 (2H, m), 0,62-0,63 (2H, m), 0,67-0,71 (3H, m), 1,49 (2H, m), 1,60-2,00 (8H, m), 2,64 (1H, m), 4,22 (1H, s a), 5,11 (1H, m), 7,17 (1H, m), 8,38 (1H, s), 9,16 (1H, s); HPLC tr (minutos): 9,15; EM (EV^+) 326, (EV^-) 324.

Ejemplo 27:

5 **Procedimiento K: (R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-27)**



10 Se calentó una disolución de (R)-7-cloro-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridina (500 mg, 1,64 mmol) en hidróxido de amonio (10 ml) bajo irradiación de microondas a 140 °C durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se añadió agua fría (5 ml). El sólido marrón claro resultante se filtró bajo vacío y se lavó con agua fría dando el compuesto del título (170 mg, rendimiento del 36%).

Presentado como una base libre.

RMN de ^1H DMSO D^6 0,69 (3H, t), 1,48-2,01 (10H, m), 4,40 (1H, dt), 5,06 (1 H, dd), 6,40 (2H, s), 8,35 (1H, s), 9,15 (1H, s); HPLC tr (minutos): 7,43; EM (EV^+) 286.

Ejemplo 28:

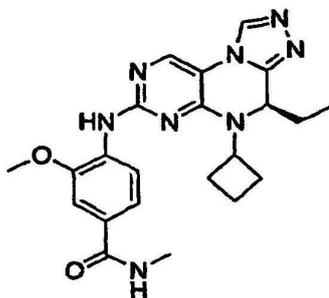
15 **Procedimiento L: (R)-5-ciclopentil-4-etil-N-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-28)**



20 A (R)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (50 mg, 0,175 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 7,7 mg, 0,193 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, a continuación se añadió cloroformato de metilo (13,6 μl , 0,175 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió cloruro de amonio (5 ml, disolución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (3 veces 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo vacío. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa [Waters Sunfire C18, 10 μm , columna 100 Å, gradiente de B del 10% al 95% (disolvente A: TFA al 0,05% en agua; disolvente B: CH_3CN) durante 16 minutos a 25 ml/min] dando el compuesto del título como un polvo blancuzco (25 mg, 31%).

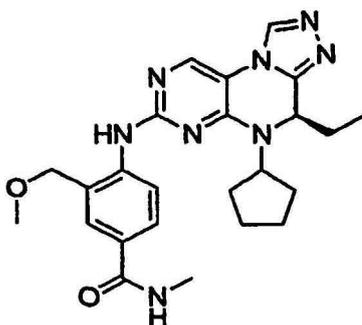
Presentado como una sal de ácido trifluoroacético.

25 RMN de ^1H DMSO D^6 0,69 (3H, t), 1,47-1,63 (2H, m), 1,78-2,18 (8H, m), 3,70 (3H, s), 4,28 (1H, dt), 5,30 (1H, dd), 8,58 (1H, s), 9,34 (1H, s), 10,69 (1H, s a); HPLC tr (minutos): 7,62; EM (EV^+) 344, (EV^-) 342.

Ejemplo 29:**(R)-4-(5-ciclobutil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-29)**

Preparado utilizando el procedimiento B, presentado como una sal metilato (procedimiento H).

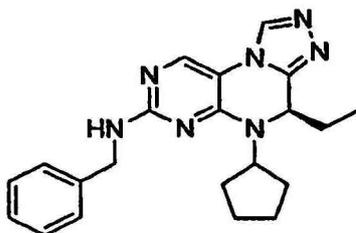
5 RMN de ^1H DMSO D_6 0,72 (3H, t), 1,63-1,87 (4H, m), 2,10-2,50 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,80 (3H, d), 3,92 (3H, s), 4,47 (1H, quint.), 5,32 (1H, dd), 7,50-7,55 (2H, m), 8,11 (1H, d a), 8,43 (1H, q a), 8,59 (1H, s), 8,82 (1H, s a), 9,30 (1H, s); HPLC tr (minutos): 8,32; EM (EV^+) 435, (EV^-) 433.

Ejemplo 30:**(R)-4-(5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-ilamino)-3-(metoximetil)-N-metil-benzamida (I-30)**

10

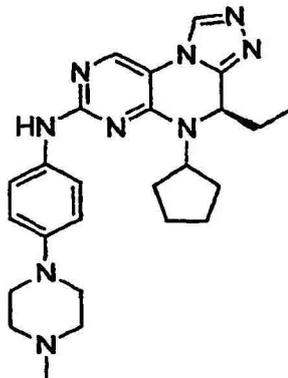
Preparado utilizando el procedimiento I, presentado como una sal metilato (procedimiento H).

RMN de ^1H DMSO D_6 0,69 (3H, t), 1,31-1,50 (4H, m), 1,72-2,03 (6H, m), 2,33 (3H, s), 2,79 (3H, d), 3,32 (3H, s), 4,09-4,20 (1H, m), 4,52 (2H, s), 5,28-5,35 (1H, m), 7,80-7,87 (2H, m), 7,90 (1H, s), 8,41-8,49 (1H, m), 8,58 (1H, s), 9,20-9,35 (1H, s a), 9,30 (1H, s); HPLC tr (minutos): 8,39; EM (EV^+) 463, (EV^-) 461.

Ejemplo 31:**(R)-N-bencil-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-31)**

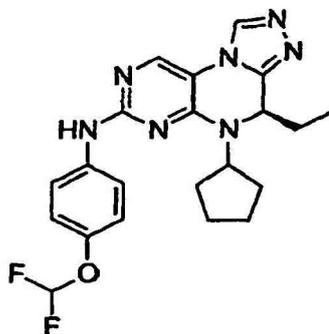
Preparado utilizando el procedimiento J, presentado como una base libre.

20 RMN de ^1H DMSO D_6 0,65-0,69 (3H, m), 1,48 (2H, m), 1,64-1,89 (8H, m), 4,10 (1H, m), 4,45 (2H, m), 5,07 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,28 (4H, m), 7,57 (1H, s a), 8,38 (1H, s), 9,14 (1H, s); HPLC tr (minutos): 9,77; EM (EV^+) 376, (EV^-) 374.

Ejemplo 32:**(R)-5-ciclopentil-4-etil-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-32)**

Preparado utilizando el procedimiento I, presentado como una base libre.

- 5 RMN de ^1H DMSO D_6 0,70-0,72 (3H, m), 1,56 (2H, m), 1,74-2,02 (8H, m), 2,23 (3H, s), 2,50 (4H, m), 3,06 (4H, m), 4,43 (1H, m), 5,15 (1H, m), 6,86 (2H, d), 7,50 (2H, d), 8,49 (1H, s), 9,10 (1H, s), 9,20 (1H, s); HPLC tr (minutos): 9,02; EM (EV^+) 460, (EV^-) 458.

Ejemplo 33:**(R)-5-ciclopentil-N-(4-(difluorometoxi)fenil)-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-33)**

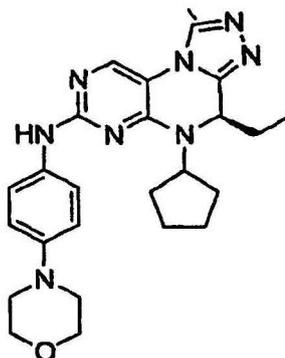
10

Preparado utilizando el procedimiento I, presentado como una base libre.

- RMN de ^1H DMSO D_6 0,75 (3H, m), 1,59 (2H, m), 1,76-1,89 (8H, m), 2,07 (1 H, m), 4,48 (1H, m), 5,18 (1H, m), 7,11 (2H, d), 7,72 (2H, d), 8,55 (1H, s), 9,23 (1H, s), 9,44 (1H, s); HPLC tr (minutos): 9,70; EM (EV^+) 428, (EV^-) 426.

Ejemplo 34:

- 15 **(R)-5-ciclopentil-4-etil-N-(4-morfolinofenil)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-34)**

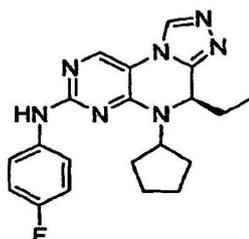


Preparado utilizando el procedimiento I, presentado como una base libre.

RMN de ^1H DMSO D^6 0,69-0,72 (3H, m), 1,57 (2H, m), 1,71-1,89 (7H, m), 2,00 (1H, m), 2,54 (4H, m), 3,72-3,75 (4H, m), 4,43 (1H, m), 5,16 (1H, m), 6,87 (2H, d), 7,52 (2H, d), 8,50 (1H, s), 9,12 (1H, s), 9,21 (1H, s); HPLC tr (minutos): 9,12; EM (EV^+) 447, (EV^-) 445.

5 **Ejemplo 35:**

(R)-5-ciclopentil-4-etil-N-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-35)

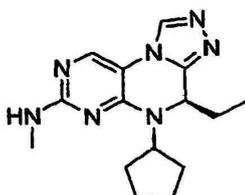


Preparado utilizando el procedimiento I, presentado como una base libre.

10 RMN de ^1H DMSO D^6 0,69-0,72 (3H, m), 1,60 (2H, m), 1,73-1,90 (7H, m), 2,06 (1H, m), 4,46 (1H, m), 5,19 (1H, m), 7,09 (2H, m), 7,67-7,70 (2H, m), 8,54 (1H, s), 9,23 (1H, s), 9,38 (1H, s); HPLC tr (minutos): 9,78; EM (EV^+) 380, (EV^-) 378.

Ejemplo 36:

Procedimiento M: (R)-5-ciclopentil-4-etil-N-metil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-36)



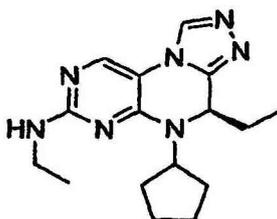
15 En un vial que contenía (R)-7-cloro-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridina (70 mg, 0,23 mmol) se añadió una disolución de metilamina en etanol (2 ml, disolución 2M). Se selló el recipiente y a continuación se calentó a 50 °C durante 18 horas. Tras enfriar, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa [Waters Sunfire C18, 10 μM , columna de 100 Å, gradiente de B del 10% al 95% (disolvente A: TFA al 0,05% en agua; disolvente B: CH_3CN) durante 16 minutos a 25 ml/min].

20 La base libre se obtuvo haciendo pasar la sal TFA en acetonitrilo/agua a través de un cartucho de carbonato dando el compuesto del título como un polvo blanco (42 mg, rendimiento del 61%). Presentado como una base libre.

RMN de ^1H DMSO D^6 0,68 (3H, t), 1,47-2,03 (10H, m), 2,77 (3H, d), 4,24-4,32 (1H, m), 5,09 (1H, d), 6,86 (1H, sa), 8,38 (1H, s), 9,15 (1H, s); HPLC tr (minutos): 8,57; EM (EV^+) 300, (EV^-) 298.

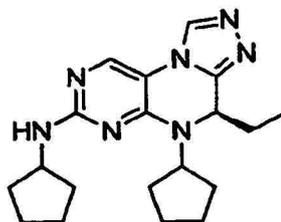
Ejemplo 37:

25 **(R)-5-ciclopentil-N,4-dietil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-37)**



Preparado utilizando el procedimiento M, presentado como una base libre.

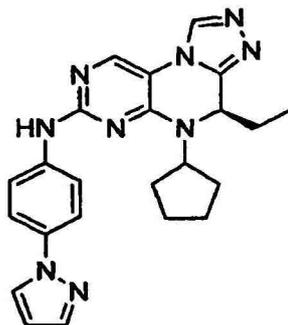
RMN de ^1H DMSO D^6 0,69 (3H, t), 1,10 (3H, t), 1,47-1,99 (10H, m), 3,26 (2H, dt), 4,27 (1H, s a), 5,09 (1H, d), 6,94 (1H, s a), 8,37 (1H, s), 9,15 (1H, s); HPLC tr (minutos): 9,14; EM (EV^+) 314, (EV^-) 312.

Ejemplo 38:**(R)-N,5-diciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-38)**

5

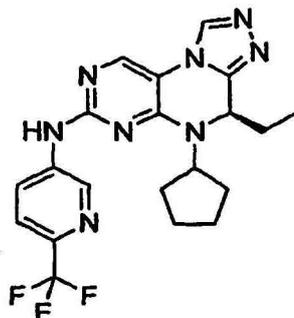
Preparado utilizando el procedimiento J, presentado como una base libre.

RMN de ^1H DMSO D^6 0,69 (3H, t), 1,43-2,00 (18H, m), 4,07-4,17 (1H, m), 4,17-4,34 (1H, m), 5,08 (1H, s a), 6,98 (1H, s a), 8,36 (1H, s), 9,14 (1H, s); HPLC tr (minutos): 10,2; EM (EV^+) 354, (EV^-) 352.

Ejemplo 39:10 **(R)-N-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-5-ciclopentil-4-etil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-39)**

Preparado utilizando el procedimiento I, presentado como una sal de ácido trifluoroacético.

15 RMN de ^1H DMSO D^6 0,70 (3H, m), 1,58-1,59 (2H, m), 1,75-2,07 (7H, m), 2,33 (1H, m), 4,48 (1H, m), 5,22 (1H, m), 6,52 (1H, s), 7,71-7,81 (5H, m), 8,42 (1H, m), 8,58 (1H, s), 9,26 (1H, s), 9,64 (1H, s); HPLC tr (minutos): 9,32; EM (EV^+) 428, (EV^-) 426.

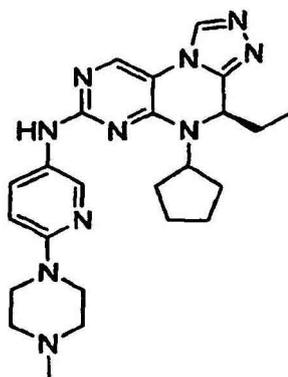
Ejemplo 40:**(R)-5-ciclopentil-4-etil-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-40)**

Preparado utilizando el procedimiento I, presentado como una base libre.

RMN de ^1H DMSO D^6 0,70 (3H, m), 0,70-0,74 (3H, m), 1,60-1,63 (2H, m), 1,71-1,92 (7H, m), 2,08 (1H, m), 4,51 (1H, m), 5,22 (1H, m), 7,82 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,64 (1H, s), 9,03 (1H, m), 9,27 (1H, s), 9,98 (1H, s); HPLC tr (minutos): 9,70; EM (EV^+) 431, (EV^-) 429.

Ejemplo 41:

- 5 **(R)-5-ciclopentil-4-etil-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-41)**

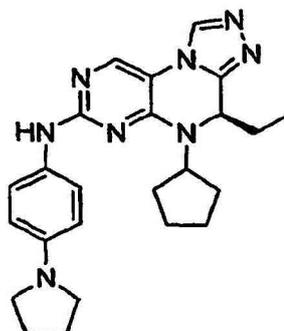


Preparado utilizando el procedimiento I, presentado como una base libre.

- 10 RMN de ^1H DMSO D^6 0,68-0,72 (3H, m), 1,53 (2H, m), 1,69-1,97 (8H, m), 2,23 (3H, s), 2,42 (4H, m), 3,40 (4H, m), 4,35 (1H, m), 5,14 (1H, m), 6,80 (1H, d), 7,79 (1H, m), 8,32 (1H, m), 8,48 (1H, s), 9,04 (1H, s), 9,20 (1H, s); HPLC tr (minutos): 8,70; EM (EV^+) 461, (EV^-) 459.

Ejemplo 42:

- (R)-5-ciclopentil-4-etil-N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridin-7-amina (I-42)**



- 15 Preparado utilizando el procedimiento I, presentado como una base libre.

RMN de ^1H DMSO D^6 0,69-0,72 (3H, m), 1,54 (2H, m), 1,60-1,81 (8H, m), 1,89-1,94 (4H, m), 3,19 (4H, m), 4,38 (1H, m), 5,13 (1H, m), 6,47-6,52 (2H, m), 7,42 (2H, d), 8,46 (1H, s), 8,91 (1H, s), 9,19 (1H, s); HPLC tr (minutos): 10,44; EM (EV^+) 431, (EV^-) 429.

Ejemplo 43: Ensayos de PLK1

- 20 Los compuestos de la presente invención pueden evaluarse como inhibidores de la cinasa PLK humana usando los siguientes ensayos.

Ensayo de inhibición de Plk1:

- 25 Los compuestos se exploraron para determinar su capacidad para inhibir Plk1 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 25 mM (pH 7,5), MgCl_2 10 mM y DTT 1 mM. Las concentraciones finales de sustrato eran de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 50 μM (136 mCi 33P ATP/mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech/Sigma Chemicals) y péptido 10 μM (proteína SAM682-443). Los ensayos se llevaron a cabo a 25 °C en presencia de Plk1 15 nM (A20-K338). Se preparó una disolución madre de tampón de

5 ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción del ATP y el compuesto de prueba de interés. Se colocaron 30 µl de la disolución madre en una placa de 96 pocillos seguido por la adición de 2 µl de disolución madre de DMSO que contenía diluciones en serie del compuesto de prueba (partiendo típicamente de una concentración final de 10 µM con diluciones a la mitad en serie) por duplicado (concentración final de DMSO del 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25 °C y la reacción se inició por adición de 8 µl de γ -³³P]ATP (concentración final 50 µM).

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

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

Ensayo de inhibición de Plk1:

20 Los compuestos se exploraron para determinar su capacidad para inhibir Plk1 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 25 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1% y DTT 2 mM. Las concentraciones finales de sustrato eran de γ -³³P]ATP 150 µM (350 µM para determinar valores < 10 µM) (115 mCi ³³P ATP/mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech/Sigma Chemicals) y péptido 300 µM (KKKISDELMDATFADQEAK) (ID SEC. N° 1). Los ensayos se llevaron a cabo a 25 °C en presencia de Plk1 4 nM (1 nM para determinar valores < 1 nM. Se preparó una disolución madre de tampón de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción del ATP y del compuesto de prueba de interés. Se colocaron 30 µl de la disolución madre en una placa de 96 pocillos, seguido por la adición de 2 µl de disolución madre de DMSO que contenía diluciones en serie del compuesto de prueba (partiendo típicamente de una concentración final de 10 µM con diluciones a la mitad en serie) por duplicado (concentración final de DMSO del 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25 °C y la reacción se inició por medio de la adición de 8 µl de γ -³³P]ATP (concentración final 150 µM (350 µM para determinar valores < 1 nM))).

30 La reacción se detuvo después de 90 minutos (240 minutos para determinar valores < 1 nM) por adición de 100 µl de ácido fosfórico 0,14 M. Se pretrató una placa multiscreen de 96 pocillos con filtro de fosfocelulosa (Millipore, N° Cat. MAPHN0B50) con 100 µl de ácido fosfórico 0,2 M antes de la adición de 125 µl de la mezcla de ensayo detenida. La placa se lavó cuatro veces con 200 µl de ácido fosfórico 0,2 M cada vez. Después del secado, se añadieron 100 µl de cóctel de centelleo líquido "SuperMix" Optiphase (Perkin Elmer) al pocillo antes de realizar el recuento por centelleo (Contador de centelleo líquido Microbeta 1450, Wallac).

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

40 En general, los compuestos de la invención son eficaces para la inhibición de Plk1. Los siguientes compuestos mostraron K_i inferior a 10 nM en el ensayo de incorporación de radiactividad: I-1, I-2, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-11, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-29, I-30, I-32, I-33, I-34, I-35, I-39, I-41, I-42. Los siguientes compuestos mostraron K_i entre 10 nM y 100 nM en el ensayo de incorporación de radiactividad: I-31, I-40. Los siguientes compuestos mostraron K_i entre 100 nM y 4 µM en el ensayo de incorporación de radiactividad: I-26, I-27, I-28, I-36, I-37, I-38.

Ensayo de inhibición de Plk2:

50 Los compuestos se exploraron para determinar su capacidad para inhibir Plk2 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 25 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1% y DTT 2 mM. Las concentraciones finales de sustrato eran de γ -³³P]ATP 200 µM (57 mCi ³³P ATP/mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech/Sigma Chemicals) y péptido 300 µM (KKKISDELMDATFADQEAK) (ID SEC. N° 1). Los ensayos se llevaron a cabo a 25 °C en presencia de Plk2 25 nM. Se preparó una disolución madre de tampón de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción del ATP y del compuesto de prueba de interés. Se colocaron 30 µl de la disolución madre en una placa de 96 pocillos, seguido por la adición de 2 µl de disolución madre de DMSO que contenía diluciones en serie del compuesto de prueba (partiendo típicamente de una concentración final de 10 µM con diluciones a la mitad en serie) por duplicado (concentración final de DMSO del 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25 °C y la reacción se inició por medio de la adición de 8 µl de γ -³³P]ATP (concentración final 200 µM).

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

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

Ensayo de inhibición de Plk3:

Los compuestos se exploraron para determinar su capacidad para inhibir Plk3 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 25 mM (pH 7,5), $MgCl_2$ 10 mM y DTT 1 mM. Las concentraciones de sustrato finales eran de $[\gamma\text{-}^{33}P]ATP$ 75 µM (60 mCi 33P ATP/mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech/Sigma Chemicals) y péptido 10 µM (proteína SAM68 Δ 332-443). Los ensayos se llevaron a cabo a 25 °C en presencia de Plk3 5 nM (S38-A340). Se preparó una disolución madre de tampón de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción del ATP y el compuesto de prueba de interés. Se colocaron 30 µl de la disolución madre en una placa de 96 pocillos, seguido por la adición de 2 µl de disolución madre de DMSO que contenía diluciones en serie del compuesto de prueba (partiendo típicamente de una concentración final de 10 µM con diluciones a la mitad en serie) por duplicado (concentración final de DMSO del 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25 °C y la reacción se inició por adición de 8 µl de $[\gamma\text{-}^{33}P]ATP$ (concentración final 75 µM).

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

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

Ensayo de inhibición de Plk4:

Los compuestos se exploraron para determinar su capacidad para inhibir Plk4 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de MOPS 8 mM (pH 7,5), $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1% y DTT 2 mM. Las concentraciones finales de sustrato eran de $[\gamma\text{-}^{33}P]ATP$ 15 µM (227 mCi 33P ATP/mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech/Sigma Chemicals) y péptido 300 µM (KKKCMDATFADQ) (ID SEC. N° 2). Los ensayos se llevaron a cabo a 25 °C en presencia de Plk4 25 nM. Se preparó una disolución madre de tampón de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción del ATP y del compuesto de prueba de interés. Se colocaron 30 µl de la disolución madre en una placa de 96 pocillos, seguido por la adición de 2 µl de disolución madre de DMSO que contenía diluciones en serie del compuesto de prueba (partiendo típicamente de una concentración final de 10 µM con diluciones a la mitad en serie) por duplicado (concentración final de DMSO del 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25 °C y la reacción se inició por adición de 8 µl de $[\gamma\text{-}^{33}P]ATP$ (concentración final 15 µM).

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

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

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Vertex

<120> Tetrahidropteridinas útiles como inhibidores de proteincinasas

<130> 125805/00281

<140> US 11/786.578

<141> 12-04-2007

5 <150> US 60/791.327

<151> 12-04-2006

<150> US 60/838.720

<151> 18-08-2006

<160> 3

10 <170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

15 <220>

<223> Plk 1

<400> 1

Lys Lys Lys Ile Ser Asp Glu Leu Met Asp Ala Thr Phe Ala Asp Gln
1 5 10 15

Glu Ala Lys

<210> 2

20 <211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Plk1

25 <400> 2

Lys Lys Lys Ile Ser Asp Glu Leu Met Asp Ala Thr Phe Ala Asp Gln
1 5 10 15

Glu Ala Lys

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

ES 2 381 212 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Plk1

<400> 3

Lys Lys Lys Met Asp Ala Thr Phe Ala Asp Gln

5

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que:

5 El anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros en el que el anillo está opcionalmente sustituido con haloalquilo C₁₋₆, halo, NO₂, -OH, -CN o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

X¹ es un enlace, -O-, NR⁸-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-;

R¹ es H, alifático C₁₋₁₀, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 3-10 miembros, en el que dicho R¹ está opcionalmente sustituido con 0 a 5 J¹;

10 Cada uno de R² y R³ es independientemente H, alifático C₁₋₁₀ o cicloalifático C₃₋₁₀, en la que cada uno de R² y R³ está opcionalmente e independientemente sustituido con 0 a 5 grupos J² y J³ respectivamente, o R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo monocíclico formado por R² y R³ está opcionalmente sustituido con 0 a 4 J²³;

15 R⁴ es H, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', alifático C₁₋₁₀, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, (alifático C₁₋₆)-(cicloalifático C₃₋₁₀), (alifático C₁₋₆)-(arilo C₆₋₁₀) o (alifático C₁₋₆)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que dicho R⁴ está opcionalmente sustituido con 0 a 5 J⁴;

R⁸ es H, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₈, -C(O)R, -C(O)OR o -C(O)NRR'; cada J¹ es independientemente haloalquilo C₁₋₆, halo, NO₂, CN, Q o -Z-Q, o dos J¹ tomados juntos pueden formar opcionalmente =O;

20 Cada Z es independientemente alifático C₁₋₆ en el que de 0 a 3 unidades -CH₂- en dicho alifático C₁₋₆ están opcionalmente reemplazadas con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S(O)- o -S(O)₂-, en el que cualquier unidad -CH₂- no reemplazada en dicho alifático C₁₋₆ está opcionalmente sustituida con 0 a 2 J²;

25 Cada Q es independientemente H, alifático C₁₋₆, un anillo monocíclico aromático o no aromático de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S, o un sistema de anillos bicíclico aromático o no aromático de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S, en el que cada Q está opcionalmente sustituido con 0 a 5 J^Q;

Cada J² y J³ es independientemente alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆ o -(alquilo C₁₋₄)_n-V¹, en el que n es 0 o 1,

30 cada V¹ es independientemente halo(alifático C₁₋₄), -O(haloalifático C₁₋₄), halo, NO₂, CN, OH, OR", SH, SR", NH₂, NHR", N(R")₂, COH, COR", CO₂H, CO₂R", CONH₂, CONHR", CONR"₂, OCOR", OCONH₂, OCONHR", OCON(R")₂, NHCOR", NR"COR", NHCO₂R", NR"CO₂R", NHCO₂H, NR"CO₂H, NHCONH₂, NHCONHR", NHCON(R")₂, SO₂NH₂, SO₂NHR", SO₂N(R")₂, NHSO₂R", NR"SO₂R", o

V¹ es un grupo cíclico seleccionado de cicloalifático C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 3 a 6 miembros, en el que dicho grupo cíclico está opcionalmente sustituido con 0 a 3 J^V;

Cada R" es independientemente alifático C₁₋₄ sin sustituir, o dos de los mismos J² y J³ unidos al mismo átomo, pueden formar juntos opcionalmente =O;

35 Cada J^Z y J^V es independientemente halo, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆, NO₂, CN, OH, NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, -O(alifático C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alifático C₁₋₄), -O(halo alifático C₁₋₄) o halo(alifático C₁₋₄);

Cada uno de J^Q, J⁴ y J²³ es independientemente -M o -Y-M;

Cada Y es independientemente un alifático C₁₋₆ sin sustituir, en el que de 0 a 3 unidades -CH₂- en dicho alifático C₁₋₆ están opcionalmente reemplazadas con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)- o -S(O)₂-;

Cada M es independientemente H, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₆, halo(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄), heterociclilo de 3 a 6 miembros, halo, NO₂, CN, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', N(R')₂, COH, COR', CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, OCOR', OCONH₂, OCONHR', OCON(R')₂, NHCOR', NR'COR', NHCO₂R', NR'CO₂R', NHCO₂H, NR'CO₂H, NHCONH₂, NHCONHR', NHCON(R')₂, SO₂NH₂, SO₂NHR', SO₂N(R')₂, NHSO₂R' o NR'SO₂R';

5 Cada R es independientemente H o alifático C₁₋₆ sin sustituir; y

Cada R' es alifático C₁₋₆ sin sustituir, o dos grupos R', junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 1 heteroátomo independientemente seleccionado de O, N y S.

10 **2.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo A es un anillo triazol opcionalmente sustituido con haloalquilo C₁₋₆, halo, NO₂, OH, CN o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o el anillo A es un anillo imidazol opcionalmente sustituido con haloalquilo C₁₋₆, halo, NO₂, OH, CN o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que X¹ es -O-, NR⁸- o -S-; de preferencia X¹ es -NR⁸-.

15 **4.** El compuesto de la reivindicación 3, en el que R⁸ es H o -C(O)OR; de preferencia R⁸ es H, o R⁸ es -C(O)O alquilo C₁₋₆; de preferencia R⁸ es -C(O)OCH₃.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R¹ es H, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido; de preferencia R¹ es H; o cada R¹ es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido; o R¹ es heteroarilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido.

20 **6.** El compuesto de la reivindicación 5, en el que R¹ está opcionalmente sustituido con 0 a 3 -O-Q, halo, -C(O)N(R)-Q o Q; en el que cada Q en Q, -C(O)N(R)-Q y -O-Q está independientemente sustituido opcionalmente con 0 a 5 J^Q; de preferencia R¹ es fenilo y un sustituyente en la posición para del fenilo es Q o -Z-Q; de más preferencia el sustituyente en la posición para es fluoro, carboxi, trifluorometilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, difluorometoxi, morfolin-1-ilo, pirazol-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

25 **7.** El compuesto de la reivindicación 5, en el que el arilo C₆₋₁₀ es fenilo opcionalmente sustituido en la posición para con -C(O)N(R)-Q y cualquier posición restante con -O-Q, halo o Q, en el que cada Q en Q, -C(O)N(R)-Q y -O-Q está independientemente sustituido opcionalmente con 0 a 5 J^Q; o el heteroarilo está sustituido con -C(O)N(R)-Q y cualquier posición restante con -O-Q o Q, en el que cada Q en Q, -C(O)N(R)-Q y -O-Q está independientemente sustituido opcionalmente con 0 a 5 J^Q; de preferencia Q en -C(O)N(R)-Q es H, alifático C₁₋₄, haloalifático C₁₋₄, cicloalifático C₃₋₇, heterocicloalifático C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆) alquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆.

30 **8.** El compuesto de la reivindicación 7, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido en alguna posición restante con halo, alifático C₁₋₄, haloalifático C₁₋₄, cicloalifático C₃₋₇, heterocicloalifático C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆) alquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆; o Q de -C(O)N(R)-Q es metilo, etilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 3-furanilo, 3-fluoropirrolidin-1-ilo o 3,3-difluorociclobutilo.

35 **9.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que cada uno de R² y R³ es un alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; o R² es H y R³ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; de preferencia R³ es etilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R² y R³ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 0 a 4 J²³.

40 **11.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R⁴ es alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₁₀, heterocicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄ o heteroarilo C₅₋₁₄ cada uno opcionalmente sustituido con 0 a 5 J⁴; de preferencia R⁴ es cicloalifático C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 0 a 5 de J⁴; de más preferencia R⁴ es ciclopentilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula II;



II

en la que

R¹ es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

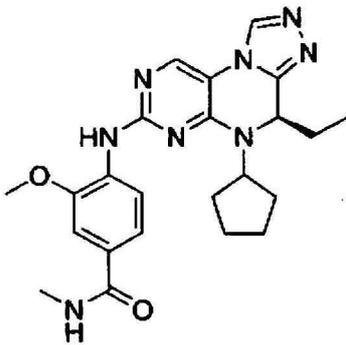
cada uno de R² y R³ es independientemente H, alifático C₁₋₁₀, o

cicloalifático C₃₋₁₀; en el que cada uno de R² y R³ está opcionalmente sustituido con 0 a 5 J² y J³ respectivamente; o

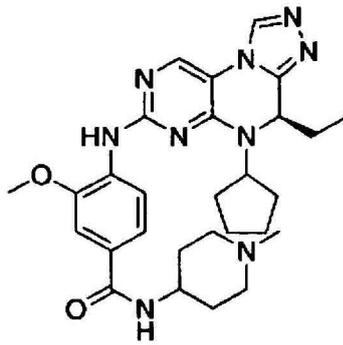
- 5 R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituido; y

J^A es H o alquilo C₁₋₄.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo:



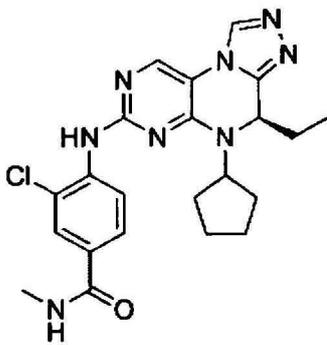
I-1



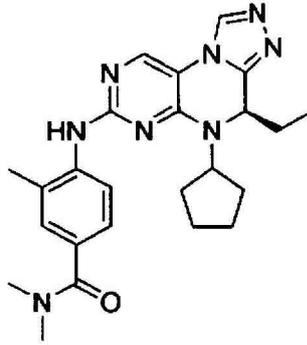
I-2



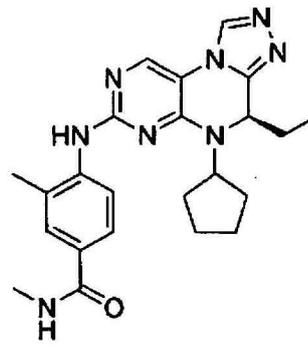
I-3



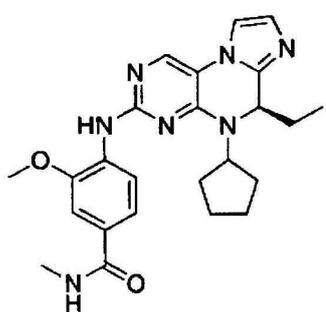
I-4



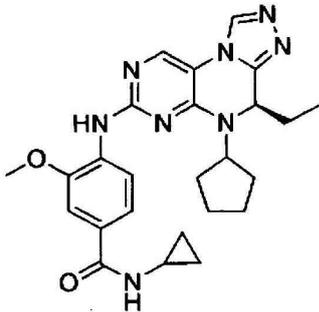
I-5



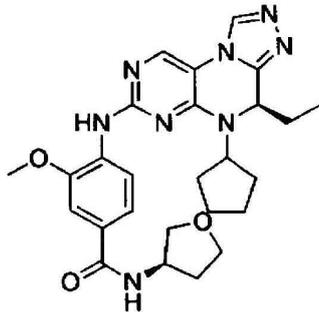
I-6



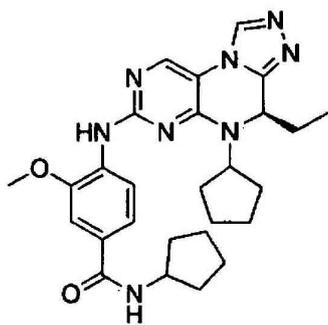
I-7



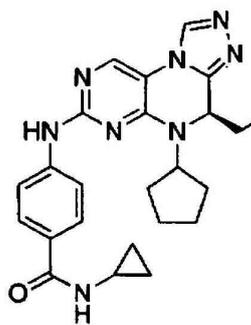
I-8



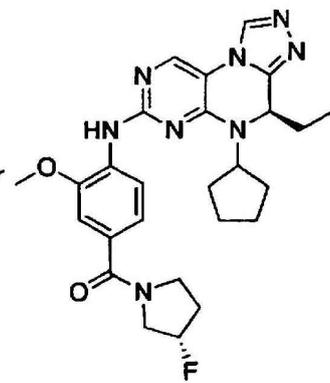
I-9



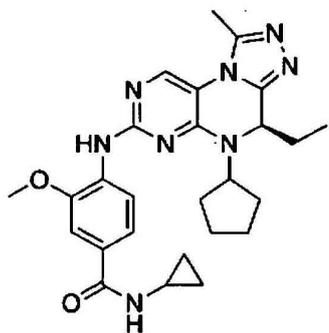
I-10



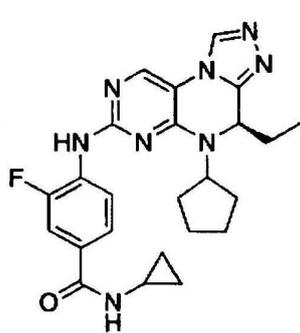
I-11



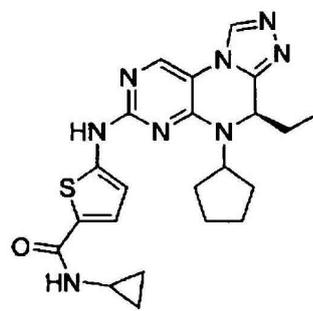
I-12



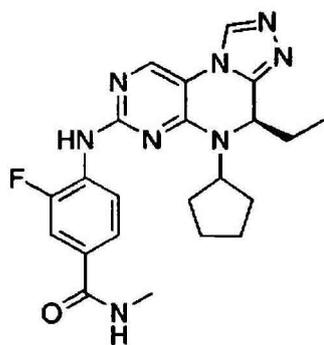
I-13



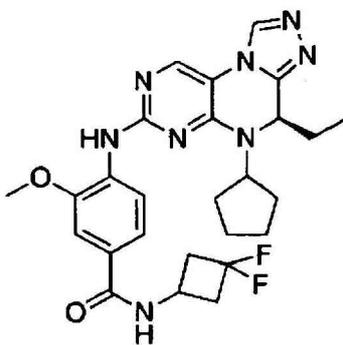
I-14



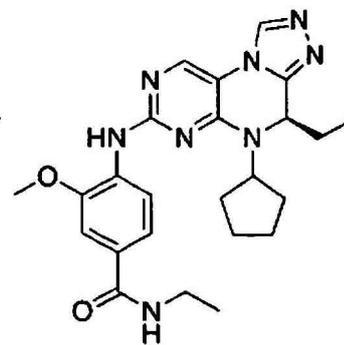
I-15



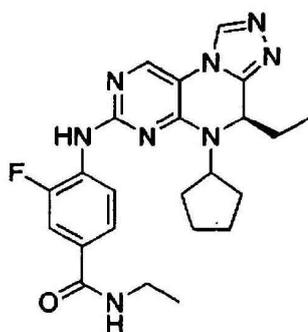
I-16



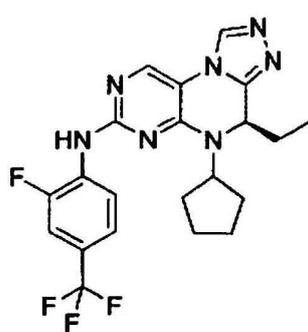
I-17



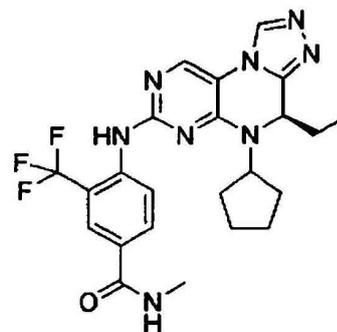
I-18



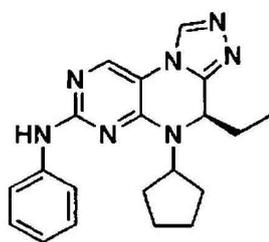
I-19



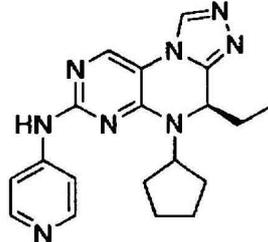
I-20



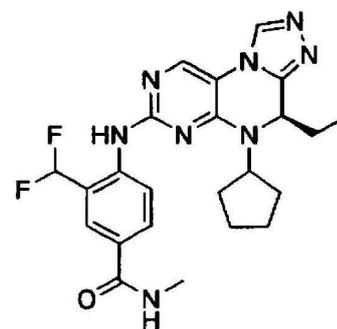
I-21



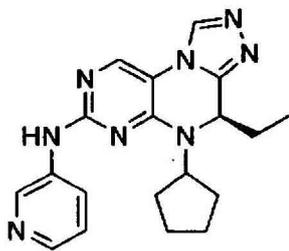
I-22



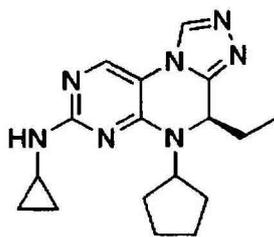
I-23



I-24



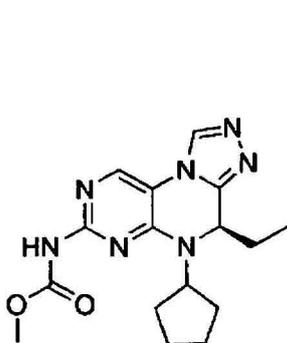
I-25



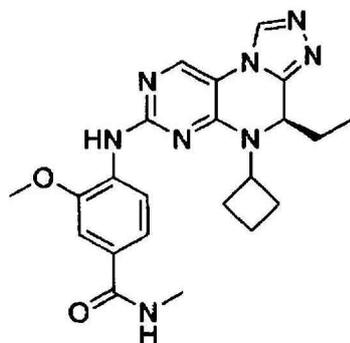
I-26



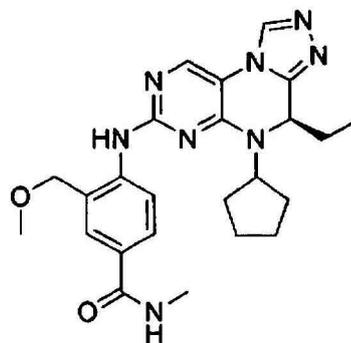
I-27



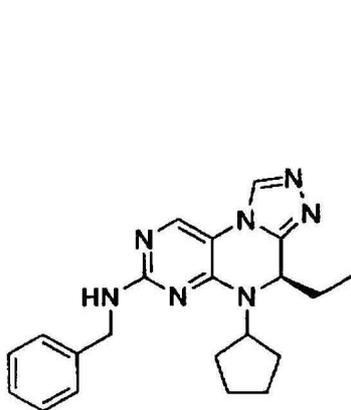
I-28



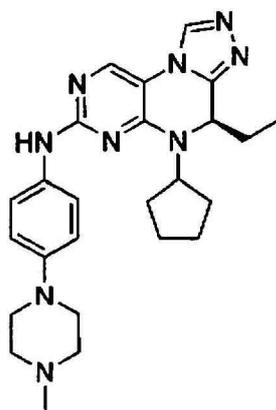
I-29



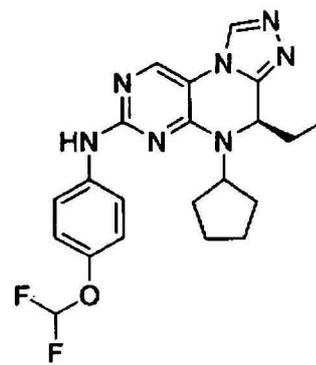
I-30



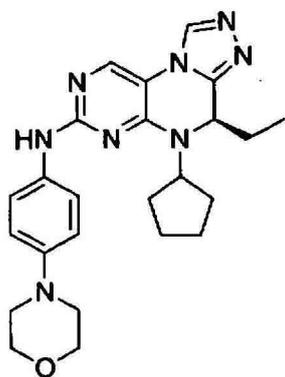
I-31



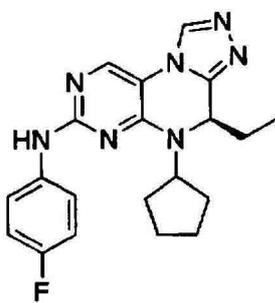
I-32



I-33



I-34



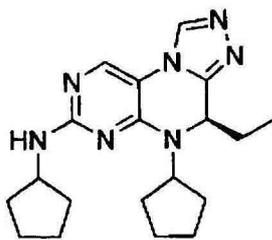
I-35



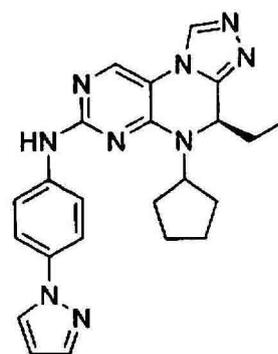
I-36



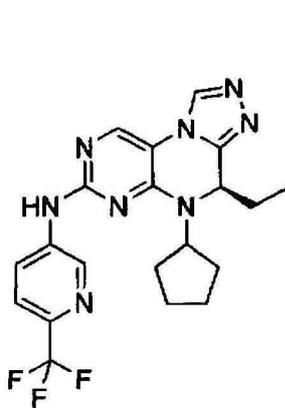
I-37



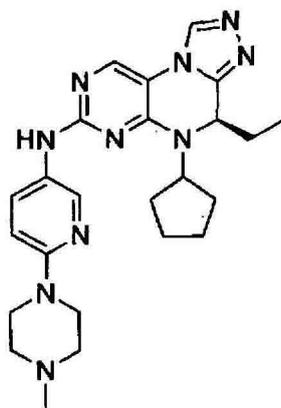
I-38



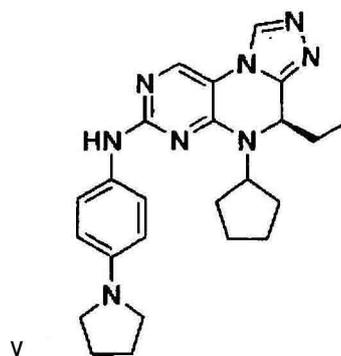
I-39



I-40



I-41



I-42

14. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 **15.** Un procedimiento in vitro para inhibir la actividad de proteincinasa en una muestra biológica que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una composición farmacéutica de la reivindicación 14; de preferencia dicha proteincinasa es PLK; de más preferencia dicha proteincinasa es PLK1.

10 **16.** El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una composición farmacéutica de la reivindicación 14 en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno proliferativo, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune, un trastorno inflamatorio o un trastorno mediado inmunológicamente en un paciente; comprendiendo el tratamiento de preferencia la administración a dicho paciente de un agente terapéutico adicional seleccionado de un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para el tratamiento de enfermedad cardiovascular, un agente para el tratamiento de trastornos óseos destructivos, un agente para el tratamiento de enfermedades hepáticas, un agente antiviral, un agente para el tratamiento de trastornos sanguíneos, un agente para el tratamiento de la diabetes o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia, en el que:

a) dicho agente terapéutico adicional es adecuado para la enfermedad que se está tratando; y

b) dicho agente terapéutico adicional se administra junto con dicha composición en forma de una sola forma farmacéutica o de forma separada de dicha composición como parte de una forma farmacéutica múltiple.

20 **17.** El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una composición farmacéutica de la reivindicación 14 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de melanoma, mieloma, leucemia, linfoma, neuroblastoma o cáncer, de preferencia un cáncer seleccionado de cáncer de colon, de mama, gástrico, ovárico, cervical, de pulmón, del sistema nervioso central (SNC), renal, de próstata, de vejiga o pancreático, en un paciente; comprendiendo el tratamiento de preferencia del cáncer la etapa de interrumpir la mitosis de las células cancerosas mediante la inhibición de PLK con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una
25 composición farmacéutica de la reivindicación 14.