

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 835**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2006 E 06844779 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 1957496**

54 Título: **Inhibidores de la proteína quinasa bicíclicos**

30 Prioridad:

02.12.2005 US 741588 P

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

15.02.2013

73 Titular/es:

**OSI PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
1 Bioscience Park Drive
Farmingdale, NY 11735, US**

72 Inventor/es:

**CREW, ANDREW PHILIP;
DONG, HAN-QING;
MULVIHILL, MARK JOSEPH;
WERNER, DOUGLAS S.;
KADALBAJOO, MRIDULA y
LAUFER, RADOSLAW**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 395 835 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la proteína quinasa bicíclicos

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterobíclicos, sus sales, y composiciones que los comprenden. En particular, la presente invención se refiere a nuevos compuestos heterobíclicos que inhiben la actividad de enzimas quinasa en animales, incluyendo seres humanos, para el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades y afecciones tales como cáncer. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de al menos uno, pero sin limitación, de los siguientes: IGF-1R, mTOR, Aurora A, Blk, CHK1, c-RAF, FIt3, Fyn, Lck, MAPK2, ROCK-II, Tie-2, KDR o Fak.

10 Las proteínas tirosina quinasas (PTK) son enzimas que catalizan la fosforilación de restos de tirosina específicos en diversas proteínas celulares implicadas en la regulación de la proliferación, activación o diferenciación celular (Schlessinger y Ullrich, 1992, Neuron 9: 383-391). Se ha mostrado que la actividad PTK aberrante, excesiva o descontrolada da como resultado crecimiento celular descontrolado y se ha observado en enfermedades tales como trastornos proliferativos benignos y malignos, así como se ha observado en enfermedades que resultan de una
15 activación inapropiada del sistema inmunitario (por ejemplo, enfermedades autoinmunes), rechazo de aloinjertos y enfermedad de injerto contra huésped. Además, PTK receptoras específicas de células endoteliales tales como KDR y Tie-2 median en el proceso angiogénico, y por lo tanto están implicadas en el soporte del progreso de cánceres y otras enfermedades que implican vascularización inapropiada (por ejemplo, retinopatía diabética, neovascularización coloidal debido a degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, artritis, retinopatía del prematuro, hemangiomas infantiles).

20 Las tirosina quinasas pueden ser del tipo receptor (que tienen dominios extracelulares, transmembrana e intracelulares) o del tipo no receptor (que son completamente intracelulares). Las Tirosina Quinasas Receptoras (RTK) comprenden una gran familia de receptores transmembrana con al menos diecinueve subfamilias RTK distintas que tienen actividades biológicas diversas. La familia RTK incluye receptores que son cruciales para el crecimiento y la diferenciación de una diversidad de tipos celulares (Yarden y Ullrich, Ann. Rev. Biochem. 57: 433-478, 1988; Ullrich y Schlessinger, Cell 61: 243-254, 1990). La función intrínseca de las RTK se activa tras unión al ligando, lo que da como resultado fosforilación del receptor y múltiples sustratos celulares, y da como resultado posteriormente una diversidad de respuestas celulares (Ullrich & Schlessinger, 1990, Cell 61: 203-212). Por lo tanto, la transducción de señal mediada por RTK se inicia por interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), normalmente seguido de dimerización del receptor, estimulación de la actividad proteína tirosina
30 quinasa intrínseca y transfosforilación del receptor. Se crean por lo tanto sitios de unión para moléculas de transducción de señal intracelular y conducen a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplasmáticas que facilitan una respuesta celular correspondiente tal como división celular, diferenciación, efectos metabólicos y cambios en el microambiente extracelular (Schlessinger y Ullrich, 1992, Neuron 9: 1-20).

35 Las células malignas se asocian con la pérdida de control sobre uno o más elementos del ciclo celular. Estos elementos varían de receptores de superficie celular a los reguladores de la transcripción y la traducción, incluyendo los factores de crecimiento de tipo insulina, factor de crecimiento de insulina I (IGF-I) y factor de crecimiento de insulina 2 (IGF-2) (M. J. Ellis, "The Insulin-Like Growth Factor Network and Breast Cancer", Breast Cancer, Molecular Genetics, Pathogenesis and Therapeutics, Humana Press 1999). El sistema del factor de crecimiento de insulina consiste en familias de ligandos, proteínas de unión a factor de crecimiento de insulina y receptores.

40 Un papel fisiológico principal del sistema de IGF-1 es la promoción del crecimiento y la regeneración normales. IGF-1R sobreexpresado (receptor del factor de crecimiento de tipo insulina tipo 1) puede iniciar la mitogénesis y promover una transformación neoplásica dependiente de ligando. Además, IGF-1R desempeña un papel importante en el establecimiento y mantenimiento del fenotipo maligno.

45 IGF-1R existe como un heterodímero, con varios enlaces disulfuro. El sitio catalítico de tirosina quinasa y el sitio de unión a ATP se localizan en la parte citoplasmática de la subunidad beta. A diferencia del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF), no se han identificado formas oncogénicas mutantes del IGF-1R. Sin embargo, se ha demostrado que varios oncogenes afectan a la expresión de IGF-1 e IGF-1R. Se ha visto correlación entre una
50 reducción de la expresión de IGF-1R y resistencia a transformación. La exposición de las células al ARNm antisentido para ARN de IG-1R evita el crecimiento en agar blando de varias líneas celulares tumorales humanas.

55 La apoptosis es un proceso fisiológico ubicuo usado para eliminar células dañadas o no deseadas en organismos multicelulares. Se cree que la regulación errónea de la apoptosis está implicada en la patogenia de muchas enfermedades humanas. El fallo de la muerte celular apoptótica se ha implicado en diversos cánceres, así como en trastornos autoinmunes. Por el contrario, el aumento de la apoptosis se asocia con una diversidad de enfermedades que implican pérdida de células tales como trastornos neurodegenerativos y SIDA. Como tales, los reguladores de la apoptosis se han convertido en una diana terapéutica importante. Se ha establecido ahora que un modo principal de supervivencia tumoral es el escape de la apoptosis. IGF-1R suprime la progresión a apoptosis, tanto *in vivo* como *in*

vitro. También se ha mostrado que una reducción del nivel de IGF-1R por debajo de los niveles de tipo silvestre provoca apoptosis de células tumorales *in vivo*. La capacidad de la alteración de IGF-1R para provocar apoptosis parece reducirse en células no tumorogénicas normales.

5 La actividad proteínica quinasa inapropiadamente alta se ha implicado en muchas enfermedades que resultan de función celular anómala. Esto podría surgir directa o indirectamente por un fallo de los mecanismos de control apropiados para la quinasa, relacionado con mutación, sobreexpresión o activación inapropiada de la enzima; o por una producción excesiva o escasa de citocinas o factores de crecimiento que participan en la transducción de señales corriente arriba o corriente debajo de la quinasa. En todos estos casos, podría esperarse que la inhibición selectiva de la acción de la quinasa tuviera un efecto beneficioso.

10 IGF-1R es una RTK transmembrana que se une principalmente a IGF-1 pero también a IGF-II e insulina con menor afinidad. La unión de IGF-1 con su receptor da como resultado oligomerización del receptor, activación de tirosina quinasa, autofosforilación de receptor intermolecular y fosforilación de sustratos celulares (son sustratos principales IRS1 y Shc). El IGF-1R activado por ligando induce actividad mitogénica en células normales y desempeña un papel importante en el crecimiento anómalo.

15 La ruta de IGF-1 en el desarrollo tumoral humano tiene un papel importante: 1) se encuentra con frecuencia sobreexpresión de IGF-1R en diversos tumores (mama, colon, pulmón, sarcoma) y se asocia con frecuencia con un fenotipo agresivo. 2) Las concentraciones de IGF1 en circulación alta se correlacionan fuertemente con riesgo de cáncer de próstata, pulmón y mama. Además, se requiere IGF-1R para el establecimiento y mantenimiento del fenotipo transformado *in vitro* e *in vivo* (Baserga R. Exp. Cell. Res., 1999, 253, 1-6). La actividad quinasa de IGF-1R es esencial para la actividad transformadora de varios oncogenes: EGFR, PDGFR, antígeno T de SV40, Ras
20 activado, Raf y v-Src. La expresión de IGF-1R en fibroblastos normales induce fenotipos neoplásicos, que pueden después formar tumores *in vivo*. La expresión de IGF-1R desempeña un papel importante en el crecimiento independiente de anclaje. También se ha mostrado que IGF-1R protege las células de apoptosis inducida por quimioterapia, radiación y citocinas. Por el contrario, se ha mostrado que la inhibición de IGF-1R endógeno por IGF-
25 1R dominante negativo, formación de triple hélice o vector de expresión antisentido reprime la actividad transformante *in vitro* y el crecimiento tumoral en modelos animales.

Se ha descubierto que muchas de las tirosina quinatas, bien una RTK o bien tirosina quinasa no receptora, están implicadas en rutas de señalización celular implicadas en numerosos trastornos, incluyendo cáncer, psoriasis, fibrosis, aterosclerosis, reestenosis, enfermedad autoinmune, alergia, asma, rechazo de trasplantes, inflamación, trombotosis, enfermedades del sistema nervioso y otros trastornos hiperproliferativos y respuestas hiperinmunes. Es deseable proporcionar nuevos inhibidores de quinatas implicados en la mediación o el mantenimiento de patologías para tratar tales enfermedades.

30 Es por lo tanto deseable la identificación de compuestos pequeños eficaces que inhiban específicamente la transducción de señal y la proliferación celular, modulando la actividad de tirosina y serina/treonina quinatas receptoras y no receptoras, para regular y modular la proliferación, diferenciación o metabolismo celular anómalo o inapropiado. En particular, sería beneficiosa la identificación de procedimientos y compuestos que inhiban específicamente la función de una tirosina quinasa esencial para procesos angiogénicos o para la formación de hiperpermeabilidad vascular que conduzca a edema, líquido ascítico, efusiones, exudados, extravasación macromolecular, deposición de matriz y sus trastornos asociados.

35 Se ha reconocido que los inhibidores de proteína tirosina quinatas son útiles como inhibidores selectivos del crecimiento de células cancerosas de mamíferos. Por ejemplo, Gleevec™ (también conocido como mesilato de imatinib, o STI571), un inhibidor 2-fenilpirimidina tirosina quinasa que inhibe la actividad quinasa del producto génico de fusión BCR-ABL, se aprobó recientemente por la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos para el tratamiento de CML. Este compuesto, además de inhibir BCR-ABL quinasa, también inhibe KIT quinasa y quinasa receptora de PDGF, aunque no es eficaz frente a todas las isoformas mutantes de KIT quinasa. En recientes estudios clínicos sobre el uso de Gleevec™ para tratar pacientes con GIST, una enfermedad en la que está implicada KIT quinasa en la transformación de las células, muchos de los pacientes mostraron mejoría clínica notable. Otros inhibidores de quinasa muestran selectividad aún mayor. Por ejemplo, el compuesto de 4-anilinoquinazolina Tarceva™ inhibe solamente quinasa receptora de EGF con alta potencia, aunque puede inhibir la transducción de señal de otras quinatas receptoras, probablemente debido a que tales receptores heterodimerizan con el receptor de EGF.

40 A la vista de la importancia de las PTK para controlar, regular y modular la proliferación celular y las enfermedades y los trastornos asociadas con proliferación celular anómala, se han realizado muchos intentos de identificar moléculas pequeñas inhibitoras de tirosina quinasa. Se han descrito en general como inhibidores de tirosina quinasa compuestos de arilo bis, monocíclicos, bicíclicos o heterocíclicos (Publicación de Patente Internacional N° WO
45 92/20642) y derivados de vinilén-azaindol (Publicación de Patente Internacional N° WO 94/14808). Se han descrito como compuestos para su uso como inhibidores de tirosina quinasa para su uso en el tratamiento de cáncer compuestos de estirilo (Patente de Estados Unidos N° 5.217.999), compuestos de piridilo estiril sustituidos (Patente de Estados Unidos N° 5.302.606), ciertos derivados de quinazolina (Solicitud de EP N° 0566266 A1; Expert Opin. Ther. Pat. (1998), 8(4): 475-478), selenoindoles y seleniuros (Publicación de Patente Internacional N° WO
50 55 60

94/03427), compuestos polihidroxlílicos tricíclicos (Publicación de Patente Internacional N° WO 92/21660) y compuestos de ácido bencilfosfónico (Publicación de Patente Internacional N° WO 91/15495). Se han descrito como inhibidores de angiogénesis y permeabilidad vascular anilinoquinolinas (documento PCT WO97/34876) y compuestos derivados de quinazolina (Publicación de Patente Internacional N° WO 97/22596; Publicación de Patente Internacional N° WO97/42187). Se han descrito compuestos de bis(indolilmaleimida) como inhibidores de isoformas de PKC serina/treonina quinasa particulares cuya función de transducción de señal se asocia con permeabilidad vascular alterada en enfermedades relacionadas con VEGF (Publicaciones de Patente Internacional N° WO 97/40830 y WO 97/40831).

Las Publicaciones de Patente Internacional N° WO 03/018021 y WO 03/018022 describen pirimidinas para tratar trastornos relacionados con IGF-1R, las Publicaciones de Patente Internacional N° WO 02/102804 y WO 02/102805 describen ciclolignanos y ciclolignanos como inhibidores de IGF-1R, la Publicación de Patente Internacional N° WO 02/092599 describe pirrolopirimidinas para el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de la tirosina quinasa IGF-1R, la Publicación de Patente Internacional N° WO 01/72751 describe pirrolopirimidinas como inhibidores de tirosina quinasa. La Publicación de Patente Internacional N° WO 00/71129 describe inhibidores de pirrolotriazina de quinasa. La Publicación de Patente Internacional N° WO 97/28161 describe pirrolo [2,3-d]pirimidinas y su uso como inhibidores de tirosina quinasa. La Publicación de Patente Internacional N° WO 2005/097800 describe compuestos heterocíclicos sustituidos con anillo 6,6 bicíclico que inhiben IGF-1R. La Publicación de Patente Japonesa N° JP 2005 089352 describe derivados de imidazo[1,5-a]pirazina que inhiben quinasa de la familia Src.

Parrizas, y col. describe tirfostinas con actividad inhibitoria de IGF-1R *in vitro* e *in vivo* (Endocrinology, 138: 1427-1433 (1997)), y la Publicación de Patente Internacional N° WO 00/35455 describe heteroaril-aril ureas como inhibidores de IGF-1R. La Publicación de Patente Internacional N° WO 03/048133 describe derivados de pirimidina como moduladores de IGF-1R. La Publicación de Patente Internacional N° WO 03/024967 describe compuestos químicos con efectos inhibidores para las proteínas quinasa. La Publicación de Patente Internacional N° WO 03/068265 describe procedimientos y composiciones para tratar afecciones hiperproliferativas. La Publicación de Patente Internacional N° WO 00/17203 describe pirrolopirimidinas como inhibidores de la proteína quinasa. La Publicación de Patente Japonesa N° JP 07/133280 describe un compuesto de cefem, su producción y composición antimicrobiana. A. Albert y col., Journal of the Chemical Society, 11: 1540-1547 (1970) describe estudios de pteridina y pteridinas no sustituidas en la posición 4, una síntesis a partir de pirazinas mediante 3,4-dihidropteridinas. A. Albert y col., Chem. Biol. Pteridines Proc. Int. Symp., 4°, 4: 1-5 (1969) describe una síntesis de pteridinas (no sustituidas en la posición 4) a partir de pirazinas, mediante 3-4-dihidropteridinas.

IGF-1R desempeña papeles importantes en la división, desarrollo y metabolismo celular, y en su estado activado, desempeña un papel en la oncogénesis y supresión de apoptosis. Se sabe que IGF-1R se sobreexpresa en varias líneas celulares de cáncer (la sobreexpresión de IGF-1R está ligada a acromegalia y a cáncer de la próstata). Por el contrario, se ha mostrado que la regulación negativa de la expresión de IGF-1R da como resultado la inhibición de tumorigénesis y una apoptosis aumentada de las células tumorales.

Se ha mostrado que altos niveles de actividad mTOR desregulada se asocian con diversidad de cánceres humanos y varios síndromes de hamartoma, incluyendo complejo de esclerosis tuberosa, los síndromes de hamartoma relacionada con PTEN y síndrome de Peutz-Jeghers. Aunque están en desarrollo clínico análogos de rapamicina para cáncer como inhibidor de quinasa mTOR, el resultado clínico con CCI-779 es solamente modesto en pacientes con cáncer de mama y renal. Esto es probablemente porque la rapamicina inhibe parcialmente la función de mTOR a través de complejos raptor-mTOR (mTORC1). También se ha descubierto que 2/3 de los pacientes con cáncer de mama y 1/2 de los pacientes con cáncer renal son resistentes a terapia con rapamicina. Con un reciente descubrimiento de complejo rictor-mTOR (mTORC2) que está implicado en la fosforilación de AKT (S473) que es importante en la regulación de la supervivencia celular y modulación de PKC α que desempeña un papel principal en la regulación de la organización citoesquelética de actina de una manera independiente de rapamicina, y la inhibición de estas actividades de mTOR es probablemente importante para actividad antitumoral más amplia y mejor eficacia. Por lo tanto, es deseable desarrollar nuevos compuestos que sean inhibidores directos de quinasa mTOR, que inhibirían mTORC1 y mTORC2.

Se ha mostrado en varios estudios que la rapamicina, un antibiótico macrólido inhibe específicamente la actividad quinasa de mTOR *in vitro* e *in vivo*. Aunque no se entiende bien el mecanismo preciso por el que la rapamicina inhibe la función de mTOR, se sabe que la rapamicina se une en primer lugar con FKBP12 (proteína de unión a FK506) y después se une al dominio FRB de mTOR e inhibe de este modo la actividad de mTOR induciendo cambios conformacionales, que inhiben la unión del sustrato. Se ha usado ampliamente la rapamicina como un inhibidor de mTOR específico en estudios preclínicos para demostrar el papel de mTOR en la transducción de señal y cáncer. Sin embargo la rapamicina no se desarrolló como una terapia de cáncer debido a problemas de estabilidad y solubilidad incluso aunque se observó actividad antitumoral significativa en el programa de exploración de NCI. Sin embargo, la síntesis de análogos de rapamicina con propiedades de solubilidad y estabilidad superiores ha conducido a la ejecución de los ensayos clínicos con CCI-779, RAD001 y AP23573. El análogo de rapamicina más avanzado, CCI-779 ha mostrado actividad antitumoral modesta en ensayos clínicos de Fase II de carcinoma de mama, renal y linfoma de células del manto.

Los genes *Tor* se identificaron originalmente en levadura como las dianas del fármaco rapamicina. El homólogo de mamífero estructural y funcionalmente conservado de TOR de levadura, mTOR se descubrió después. mTOR es un miembro de la familia de quinasa relacionada con fosfoinositida quinasa (PIKK), pero en vez de fosforilar fosfoinositidas, fosforila proteínas en restos de serina o treonina. Se ha mostrado en estudios genéticos que mTOR es esencial para el crecimiento y desarrollo celular en moscas de la fruta, nemátodos y mamíferos, y la alteración de los genes que codifican mTOR da como resultado letalidad en todas las especies. Varios estudios han demostrado que mTOR tiene un papel central en el control del crecimiento, proliferación y metabolismo celular. mTOR regula una amplia serie de funciones celulares, incluyendo traducción, transcripción, renovación de ARNm, estabilidad proteica, organización citoesquelética de actina y autofagia. Hay dos complejos de mTOR en células de mamíferos. El complejo de mTOR I (mTORC1) es un complejo de raptor-mTOR, que regula principalmente el crecimiento celular de una manera sensible a rapamicina mientras que el complejo de mTOR II (mTORC2) es un complejo de rictor-mTOR, que regula la organización citoesquelética de una manera insensible a rapamicina.

La función mejor caracterizada de mTOR en células de mamífero es la regulación de la traducción. La quinasa ribosómica S6 (S6K) y la proteína de unión a factor de inicio eucariota 4E 1 (4E-BP1), los sustratos más exhaustivamente estudiados de mTOR, son reguladores clave de la traducción proteica. S6K es la principal proteína quinasa ribosómica en células de mamífero. La fosforilación de la proteína S6 por S6K aumenta de forma selectiva la traducción de ARNm que contienen un tramo de motivo de pirimidinas; estas ARNm con frecuencia codifican proteínas ribosómicas y otros reguladores de la traducción. Por lo tanto, S6K potencia la capacidad de traducción global de las células. 4E-BP1, otra diana de mTOR bien caracterizada, actúa como un represor de la traducción uniendo e inhibiendo el factor de inicio de la traducción eucariota 4E (eIF4E), que reconoce el extremo 5' de los ARNm eucariotas. La fosforilación de 4E-BP1 por mTOR da como resultado una disociación de 4E-BP1 de eIF4E, disipando de este modo la inhibición de 4E-BP1 en el inicio de la traducción dependiente de eIF4E. La sobreexpresión de eIF4E potencia el crecimiento celular y transforma células aumentando la traducción de un subconjunto de proteínas promotoras del crecimiento clave, incluyendo ciclina D1, c-Myc y VEGF. Por lo tanto, la regulación dependiente de mTOR tanto de 4E-BP1 como de S6K podría ser un mecanismo por el que mTOR regula de forma positiva el crecimiento celular. mTOR integra dos de las señales extracelulares e intracelulares más importantes implicadas en la regulación del crecimiento celular: factor de crecimiento y nutrientes. El factor de crecimiento, tal como insulina o IGF1 y nutrientes, tales como aminoácidos o glucosa, potencia la función de mTOR, como se demuestra por un aumento de la fosforilación de S6K y 4E-BP1. La rapamicina o mTOR negativo dominante inhibe estos efectos, lo que indica que mTOR integra la regulación de señales de factores de crecimiento y nutrientes.

Las rutas de señalización que están corriente arriba y corriente abajo de mTOR están con frecuencia desreguladas en una diversidad de cánceres, incluyendo de mama, pulmón, riñón, próstata, sangre, hígado, ovario, tiroides, tracto gastrointestinal y linfoma. Los oncogenes incluyendo tirosina quinasa receptoras sobreexpresadas y receptores mutantes activados de forma constitutiva activan rutas de señalización mediadas por PI3K. Las alteraciones adicionales de la ruta de PI3K-mTOR en cánceres humanos incluyen amplificación de la subunidad catalítica p110 de PI3K, pérdida de función fosfatasa de PTEN, amplificación de AKT2, mutaciones en TSC1 o TSC2, y sobreexpresión o amplificación de eIF4E o S6K1. La mutación o pérdida de heterocigosidad en TSC1 y TSC2 con gran frecuencia da lugar a síndrome de Esclerosis Tuberosa (TSC). TSC se asocia de forma poco habitual con tumores malignos, aunque los pacientes con TSC tienen riesgo de padecer cáncer renal maligno de histología de células claras. Aunque la inactivación de TSC podría no conducir a tumor maligno por sí misma, la desregulación de esta ruta parece crucial para la angiogénesis en el desarrollo de tumores malignos. TSC2 regula la producción de VEGF de una manera dependiente e independiente de mTOR.

Con el reciente descubrimiento de que la función independiente de rapamicina de mTOR (por mTOR2) en la fosforilación de AKT (en S473) que es importante en la regulación de la supervivencia celular y la modulación de PKC α , que desempeña un papel principal en la regulación de la organización citoesquelética de actina, se cree que la inhibición de la función de mTOR por rapamicina es parcial. Por lo tanto, el descubrimiento de un inhibidor de quinasa mTOR directo, que inhibiría completamente la función tanto de mTORC1 como de mTORC2, se requiere para una actividad antitumoral más amplia y mejor eficacia. En el presente documento los inventores describen el descubrimiento de inhibidores de quinasa mTOR directos, que pueden usarse en el tratamiento de una diversidad de cánceres, incluyendo de mama, pulmón, riñón, próstata, sangre, hígado, ovario, tiroides, tracto gastrointestinal y linfoma, y otras indicaciones tales como artritis reumatoide, síndromes de hamartoma, rechazo de trasplantes, EII, esclerosis múltiple e inmunosupresión.

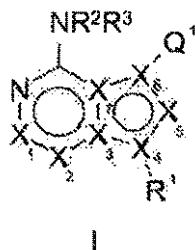
El reciente éxito de TarcevaTM, un inhibidor de quinasa EGFR para el tratamiento de NSCLC y el éxito anterior con GleevecTM para el tratamiento de CML indican que es posible desarrollar inhibidores de quinasa selectivos para el tratamiento eficaz de cánceres. Aunque hay varios agentes antineoplásicos incluyendo inhibidores de quinasa, sigue existiendo la necesidad de fármacos antineoplásicos mejorados, y sería deseable desarrollar nuevos compuestos con mejor selectividad, potencia o con toxicidad o efectos secundarios reducidos.

Por lo tanto, es deseable desarrollar compuestos que muestren inhibición de mTOR para tratar a pacientes con cáncer. Además, tales compuestos pueden estar activos en otras quinasa tales como, por ejemplo, PI3K, Src, KDR, para añadir eficacia en cáncer de mama, de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células renales, linfoma de células del manto, cánceres endometriales u otros síndromes de hamartoma.

Aunque los compuestos antineoplásicos descritos anteriormente han realizado una contribución significativa a la técnica, sigue existiendo la necesidad en este campo de la técnica de mejorar los compuestos farmacéuticos antineoplásicos con mejor selectividad o potencia, toxicidad reducida o menos efectos secundarios.

Sumario de la invención

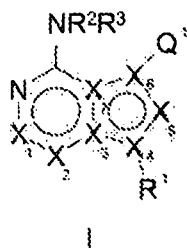
5 La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se definen en las reivindicaciones. Los compuestos de Fórmula I inhiben las enzimas quinasa y son útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer, inflamación, psoriasis, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmune, enfermedades y afecciones del sistema nervioso central.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

15 R¹ es -OR⁴, -NR⁴R⁵, -C(=O)R⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, -NO₂, -CN, -S(O)_{j1}R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁵^{5a}, -NR⁴S(O)_{j1}R⁵, -C(=S)OR⁴, -C(=O)SR⁴, -NR⁴C(=NR⁵)NR⁴^{4a}R⁵^{5a}, -NR⁴C(=NR⁵)OR⁴^{4a}, -NR⁴C(=NR⁵)SR⁴^{4a}, -OC(=O)OR⁵, -OC(=O)NR⁴R⁵, -OC(=O)SR⁴, -SC(=O)OR⁴, o -SC(=O)NR⁴R⁵;

cada uno de R² y R³ es hidrógeno;

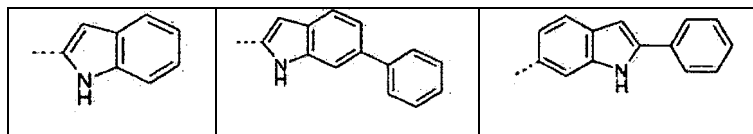
cada uno de X₁ y X₂ es independientemente -C-E¹;

20 X₃ y X₅ son independientemente N o -N-(E¹)_{aa};

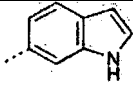
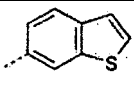
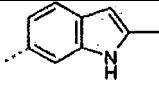
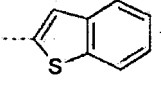
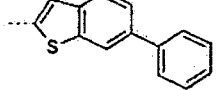
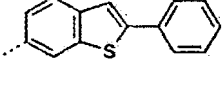
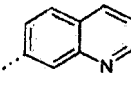
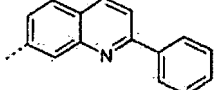
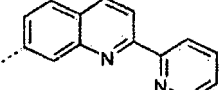
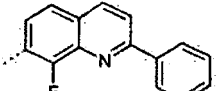
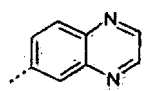
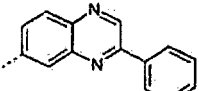
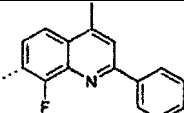
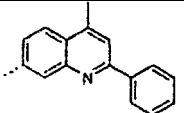
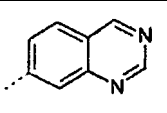
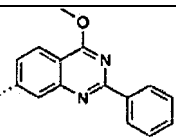
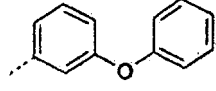
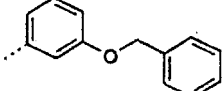
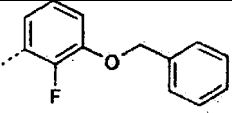
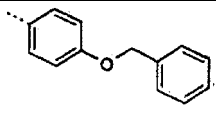
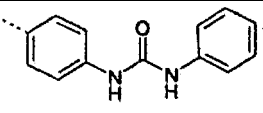
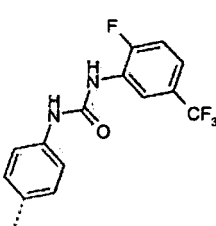
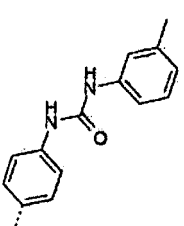
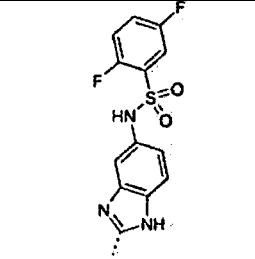
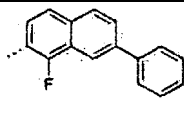
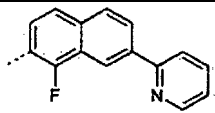
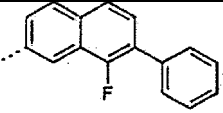
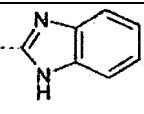
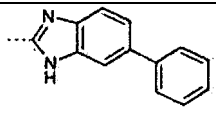
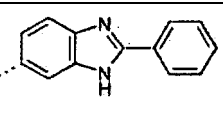
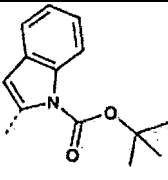
cada uno de X₄, X₆ y X₇ es independientemente C;

Q¹ es aril-alquilo C₀₋₁₀, aril-alqueno C₂₋₁₀, aril-alquino C₂₋₁₀, hetaril-alquilo C₀₋₁₀, hetaril-alqueno C₂₋₁₀ o hetaril-alquino C₂₋₁₀, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G¹¹ independientes;

25 o Q¹ es uno cualquiera de los siguientes



(continuación)

| | | |
|---|---|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  | | |

cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G^{11} independientes;

5 cada uno de E^1 , G^1 y C^{11} es independientemente halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^6R^7(R^{6a})_{j1}$, $-Q(=O)R^6$, $-CO_2R^6$, $-CONR^6R^7$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)_{j1}R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-NR^6C(=O)R^7$, $-NR^6C(=O)OR^7$, $-NR^6C(=O)NR^7R^{6a}$, $-NR^6S(O)_{j1}R^7$, $-C(=S)OR^6$, $-C(=O)SR^6$, $-NR^6C(=NR^7)NR^{6a}R^{7a}$, $-NR^6C(=NR^7)OR^{6a}$, $-NR^6C(=NR^7)SR^{6a}$, $-OC(=O)OR^6$, $-OC(=O)NR^6R^7$, $-OC(=O)SR^6$, $-SC(=O)OR^6$, $-SC(=O)NR^6R^7$, alquilo C_{0-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} alquenilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} alquinilo C_{2-10} , alquil C_{1-10} alquilo C_{1-10} , alquil C_{1-10} alquenilo C_{2-10} , alquil C_{1-10} alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-10} , cicloalquenil C_{3-8} alquilo C_{1-10} , cicloalquil C_{1-8} alquenilo C_{2-10} , cicloalquenil C_{3-8} alquenilo C_{2-10} , cicloalquil C_{3-8} alquinilo C_{2-10} , cicloalquenil C_{3-8} alquinilo C_{2-10} , heterocicliil-alquilo C_{0-10} , heterocicliil-alquenilo C_{2-10} , heterocicliil-alquinilo C_{2-10} , aril-alquilo C_{0-10} , aril-alquenilo C_{2-10} , aril-alquinilo C_{2-10} , hetaril-alquilo C_{0-10} , hetaril-alquenilo C_{2-10} o hetaril-alquinilo C_{2-10} , cualquiera de los cuales está
10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, oxo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{222}$, $-NR^{222}R^{333}R^{222a}$, $-C(=O)R^{222}$, $-CO_2R^{222}$, $-C(=O)NR^{222}R^{333}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(=O)_{j1a}R^{222}$, $-SO_2NR^{222}R^{333}$, $-NR^{222}C(=O)R^{333}$, $-NR^{222}C(=O)OR^{333}$, $-NR^{222}C(=O)NR^{333}R^{222a}$, $-NR^{222}S(O)_{j1a}R^{333}$, $-C(=S)OR^{222}$, $-C(=O)SR^{222}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})OR^{222a}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})SR^{222a}$, $-OC(=O)OR^{222}$, $-OC(=O)NR^{222}R^{333}$, $-OC(=O)SR^{222}$, $-SC(=O)OR^{222}$ o $-SC(=O)NR^{222}R^{333}$ independientes;

15 cada uno de R^4 , R^{4a} , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^{66} , R^{66a} , R^{77} , R^{77a} , R^{222} , R^{222a} , R^{333} y R^{333a} es independientemente alquilo C_{0-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} alquenilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} alquinilo C_{2-10} , alquil C_{1-10} alquilo C_{1-10} , alquil C_{1-10} alquenilo C_{2-10} , alquil C_{1-10} alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-10} , cicloalquenil C_{3-8} alquilo C_{1-10} , cicloalquil C_{3-8} alquenilo C_{2-10} , cicloalquenil C_{3-8} alquenilo C_{2-10} , cicloalquil C_{3-8} alquinilo C_{2-10} , cicloalquenil C_{3-8} alquinilo C_{2-10} , heterocicliil-alquilo C_{0-10} , heterocicliil-alquenilo C_{2-10} , heterocicliil-alquinilo C_{2-10} , aril-alquilo C_{0-10} , aril-alquenilo C_{2-10} , aril-alquinilo C_{2-10} , hetaril-alquilo C_{0-10} , hetaril-alquenilo C_{2-10} o hetaril-alquinilo C_{2-10} , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G^{111} independientes;

25 o en el caso de $-NR^4R^5$, $-NR^5R^{5a}$, $-NR^{4a}R^{5a}$, $-NR^6R^7(R^{6a})_{j1}$, $-NR^{6a}R^{7a}$, $-NR^7R^{6a}$, $-NR^{66}R^{77}(R^{66a})_{j11}$, $-NR^{77}R^{66a}$, $-NR^{66a}R^{77a}$, $-NR^{222}R^{333}R^{222a}$, $-NR^{333}R^{221a}$, $-NR^{222a}R^{333a}$, $-NR^{77b}R^{87}$, $-NR^{78}R^{87}$, o $-NR^{78}R^{88}$, entonces R^4 y R^5 , o R^5 y R^{5a} , o R^{4a} y R^{5a} , o R^6 y R^7 , o R^{6a} y R^{7a} , o R^7 y R^{6a} , o R^{66} y R^{77} , o R^{77} y R^{66a} , o R^{66a} y R^{77a} , o R^{222} y R^{333} , o R^{333} y R^{222a} , o R^{222a} y R^{333a} , o R^{77b} y R^{87} , o R^{78} y R^{87} , o R^{78} y R^{88} , respectivamente, se toman opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-10 miembros, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G^{1111} independientes, y en el que dicho anillo
30 incluye opcionalmente uno o más heteroátomos distintos del nitrógeno al que R^4 y R^5 , o R^5 y R^{5a} , o R^{4a} y R^{5a} , o R^6 y R^7 , o R^{6a} y R^{7a} , o R^7 y R^{6a} , o R^{66} y R^{77} , o R^{77} y R^{66a} , o R^{66a} y R^{77a} , o R^{222} y R^{333} , o R^{333} y R^{222a} , o R^{222a} y R^{333a} , o R^{77b} y R^{87} , o R^{78} y R^{87} , o R^{78} y R^{88} están unidos;

35 cada uno de G^{111} y G^{1111} es independientemente alquilo C_{0-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} alquenilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} alquinilo C_{2-10} , alquil C_{1-10} alquilo C_{1-10} , alquil C_{1-10} alquenilo C_{2-10} , alquil C_{1-10} alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-10} , cicloalquenil C_{3-8} alquilo C_{1-10} , cicloalquil C_{3-8} alquenilo C_{2-10} , cicloalquenil C_{3-8} alquenilo C_{2-10} , cicloalquil C_{3-8} alquinilo C_{2-10} , cicloalquenil C_{3-8} alquinilo C_{2-10} , heterocicliil-alquilo C_{0-10} , hetero-cicliil-alquenilo C_{2-10} , heterocicliil-alquinilo C_{2-10} , aril-alquilo C_{0-10} , aril-alquenilo C_{2-10} , aril-alquinilo C_{2-10} , hetaril-alquilo C_{0-10} , hetaril-alquenilo C_{2-10} , o hetaril-alquinilo C_{2-10} , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{77b}$, $-NR^{77b}R^{87}$, $-C(O)R^{77b}$, $-CO_2R^{77b}$, $-CONR^{77b}R^{87}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)_{j5a}R^{77b}$, $-SO_2NR^{77b}R^{87}$, $-NR^{77b}C(=O)R^{87}$, $-NR^{77b}C(=O)OR^{87}$, $-NR^{77b}C(=O)NR^{78}R^{87}$, $-NR^{77b}S(O)_{j5a}R^{87}$, $-C(=S)OR^{77b}$, $-C(=O)SR^{77b}$, $-NR^{77b}C(=NR^{87})NR^{78}R^{88}$, $-NR^{77b}C(=NR^{87})OR^{78}$, $-NR^{77b}C(=NR^{87})SR^{78}$, $-OC(=O)OR^{77b}$, $-OC(=O)NR^{77b}R^{87}$, $-OC(=O)SR^{77b}$, $-SC(=O)OR^{77b}$, $-P(O)OR^{77b}OR^{87}$ o $-SC(=O)NR^{77b}R^{87}$ independientes;

40 cada uno de R^{77b} , R^{87} y R^{88} es independientemente alquilo C_{0-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} alquenilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} alquinilo C_{2-10} , alquil C_{1-10} alquilo C_{1-10} , alquil C_{1-10} alquenilo C_{2-10} , alquil C_{1-10} alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-10} , cicloalquenil C_{3-8} alquilo C_{1-10} , cicloalquil C_{3-8} alquenilo C_{2-10} , cicloalquenil C_{3-8} alquenilo C_{2-10} , cicloalquil C_{3-8} alquinilo C_{2-10} , cicloalquenil C_{3-8} alquinilo C_{2-10} , heterocicliil-alquilo C_{0-10} , hetero-cicliil-alquenilo C_{2-10} , heterocicliil-alquinilo C_{2-10} , alquil C_{1-10} carbonilo, alquenil C_{2-10} carbonilo, alquil C_{1-10} carbonilo, alcoxi C_{1-10} carbonilo, alcoxi C_{1-10} carbonilalquilo C_{1-10} , monoalquil C_{1-6} aminocarbonilo, dialquil C_{1-6} aminocarbonilo, mono(aril)amino-carbonilo, di(aril)aminocarbonilo, o alquil C_{1-10} (aril)aminocarbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, ciano, hidroxilo, nitro, alcoxi C_{1-10} , $-SO_2N$ (alquil C_{0-4})(alquilo C_{0-4}), o $-N$ (alquil C_{0-4})(alquilo C_{0-4}) independientes;

45 o cada uno de R^{77b} , R^{87} y R^{88} es independientemente aril-alquilo C_{0-10} , aril-alquenilo C_{2-10} , aril-alquinilo C_{2-10} , hetaril-alquilo C_{0-10} , hetaril-alquenilo C_{2-10} , hetaril-alquinilo C_{2-10} , mono(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , mono(aril)aminoalquilo C_{1-6} , di(aril)aminoalquilo C_{1-6} , o $-N$ (alquil C_{1-6})alquil C_{1-6} -arilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, ciano, nitro, $-O$ (alquilo C_{0-4}), alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , haloalquilo C_{1-10} , haloalquenilo C_{2-10} , haloalquinilo C_{2-10} , $-COOH$, alcoxi C_{1-4} carbonilo, $-CON$ (alquil C_{0-4})(alquilo C_{0-10}), $-SO_2N$ (alquil C_{0-4})(alquilo C_{0-4}), o $-N$ (alquil C_{0-4})(alquilo C_{0-4}) independientes;

60 cada uno de j_1 , j_{1a} , j_{11} y j_{5a} es independientemente 0, 1 ó 2;

aa es 0 ó 1.

Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X_3 es N; X_1 , X_2 y X_5 son C-E¹; X_4 , X_6 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

- 5 Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X_4 es N; X_1 , X_2 y X_5 son C-E¹; y X_3 , X_6 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_5 es N-(E¹)_{aa}; X_1 y X_2 son C-E¹; X_3 , X_4 , X_6 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

- 10 Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_6 es N; X_1 , X_2 y X_5 son C-E¹; X_3 , X_4 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_7 es N; X_1 , X_2 y X_5 son C-E¹; X_3 , X_4 y X_6 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

- 15 Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_1 y X_3 son N; X_2 y X_5 son C-E¹; X_4 , X_6 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_1 y X_4 son N; X_2 y X_5 son C-E¹; X_3 , X_6 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_1 es N; X_5 es N-(E¹)_{aa}; X_2 es C-E¹; X_3 , X_4 , X_6 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

- 20 Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_1 y X_6 son N; X_2 y X_5 son C-E¹; X_3 , X_4 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_1 y X_7 son N; X_2 y X_5 son C-E¹; X_3 , X_4 y X_6 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

- 25 Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_2 y X_3 son N; X_1 y X_5 son C-E¹; X_4 , X_6 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_2 y X_4 son N; X_1 y X_5 son C-E¹; X_3 , X_6 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_2 es N; X_5 es N-(E¹)_{aa}; X_1 es C-E¹; X_3 , X_4 , X_6 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

- 30 Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_2 y X_6 son N; X_1 y X_5 son C-E¹; X_3 , X_4 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_2 y X_7 son N; X_1 y X_5 son C-E¹; X_3 , X_4 y X_6 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

- 35 Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_3 y X_4 son N; X_1 , X_2 y X_5 son C-E¹; X_6 y X_7 son C; R¹ está ausente; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

En un aspecto de la presente invención, se representa un compuesto por la Fórmula I, o una sal del mismo, en la que X_3 y X_5 son N; X_1 y X_2 son C-E¹; X_4 , X_6 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

- 40 Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_4 y X_5 son N; X_1 y X_2 son C-E¹; X_3 , X_6 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_4 y X_6 son N; X_1 , X_2 y X_5 son C-E¹; X_3 y X_7 son C; R¹ está ausente; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

- 45 Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_4 y X_7 son N; X_1 , X_2 y X_5 son C-E¹; X_3 y X_6 son C; R¹ está ausente; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_5 y X_6 son N; X_1 y X_2 son C-E¹; X_3 , X_4 y X_7 son C; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

anterior.

Además, se describen compuestos representados por la Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que X_2 , X_3 , X_4 y X_5 son N; X_1 es C-E¹; X_6 y X_7 son C; R^1 está ausente; y las demás variables se describen como para la Fórmula I anterior.

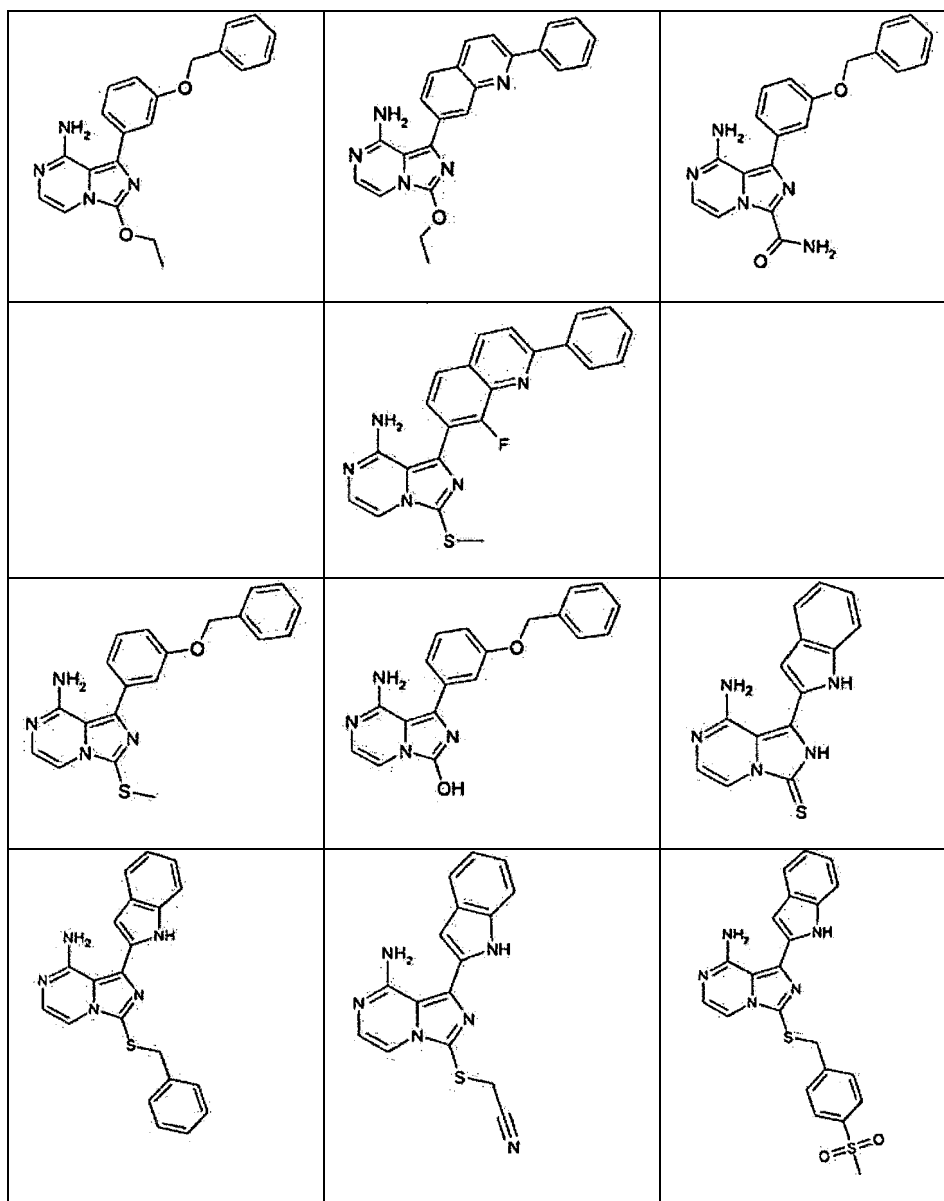
5 Las siguientes realizaciones se refieren a cada uno de los cuarenta y dos aspectos que se han indicado anteriormente:

En una realización de cada uno de los aspectos anteriores, se representa un compuesto por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es -OR⁴, y las demás variables son como se han descrito en cada uno de los aspectos anteriores. En otra realización de cada uno de los aspectos anteriores, se representa un compuesto por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es -CONR⁴R⁵ y las demás variables son como se han descrito en cada uno de los aspectos anteriores.

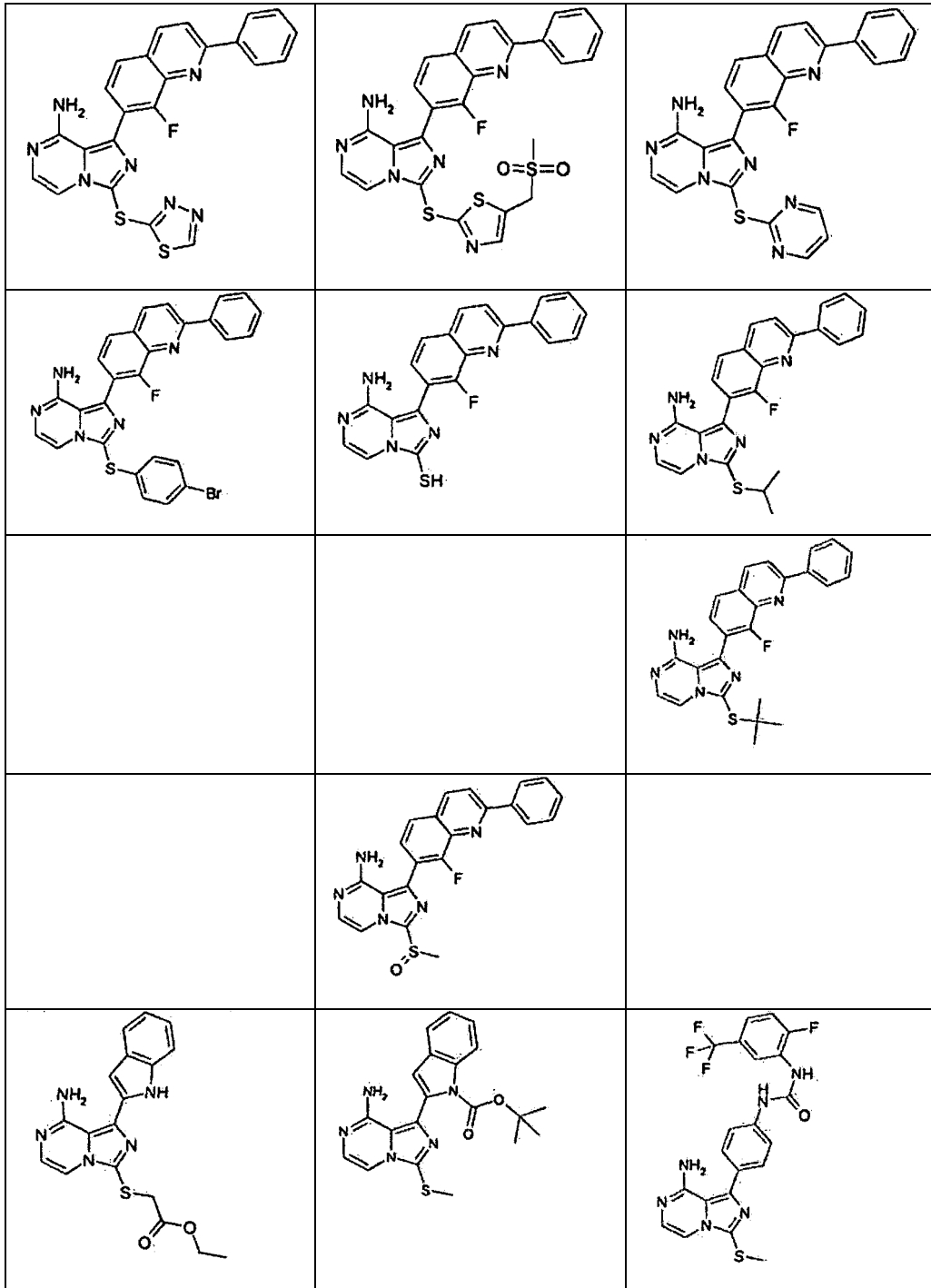
10

En otra realización de cada uno de los aspectos anteriores, se representa un compuesto por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es -S(O)_jR⁴ y las demás variables son como se han descrito en cada uno de los aspectos anteriores.

15 Los compuestos de la presente invención incluyen uno cualquiera de

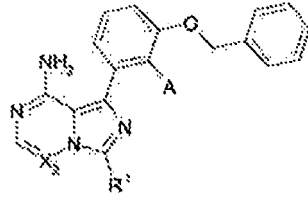


(continuación)



; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

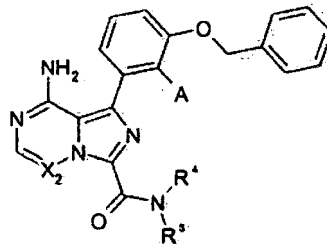
Los compuestos de la presente invención incluyen uno cualquiera de,



en la que X_2 es CH, A es H o F, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |

; o

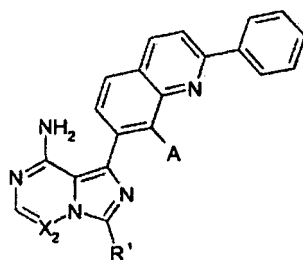


5

en la que X_2 es CH, A es H o F, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

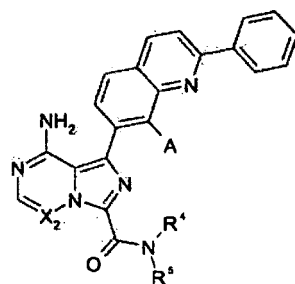
; o



en la que X_2 es CH, A es H o F, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| | | | | |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

; o

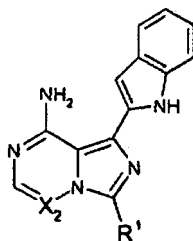


5

en la que X_2 es CH, A es H o F, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| | | | |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

; 0

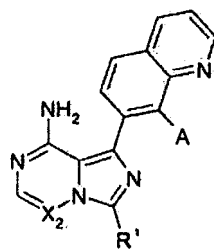


en la que X_2 es CH, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

5

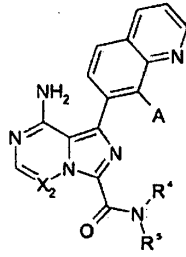
; 0



en la que X_2 es CH, A es H o F, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

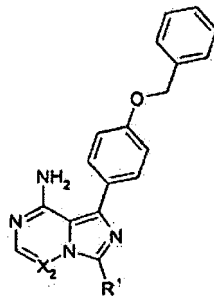
; o



en la que X₂ es CH, A es H o F, y NR⁴R⁵ es uno cualquiera de:

| | | | |
|---|--|---|---|
| N(CH ₃) ₂ | N(CH ₂ CH ₃) ₂ | NH(CH ₃) | NH(CH ₂ CH ₃) |
| NH(CH ₂) ₂ OCH ₃ | NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | N(CH ₃)(CH ₂) ₂ OCH ₃ | N(CH ₃)(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ |
| NCH ₃ (CH ₂ CH ₃) | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

; o

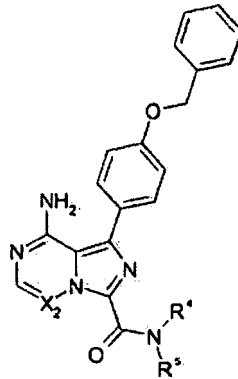


5

en la que X₂ es CH, R¹ es -XR^a, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| | | | | |
|--|--|---------------|---|---|
| XCH ₃ | X/Pr | X-tBu | X-(CH ₂) ₂ CH ₃ | X-(CH ₂) ₃ CH ₃ |
| X-(CH ₂) ₂ OCH ₃ | X-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

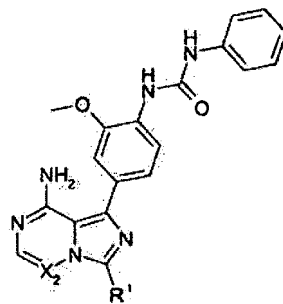
; 0



en la que X_2 es CH, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

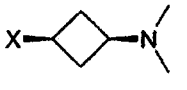
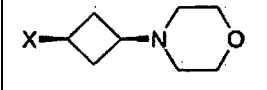
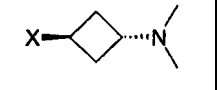
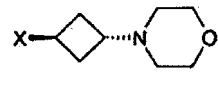
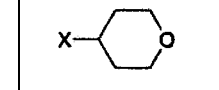
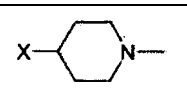
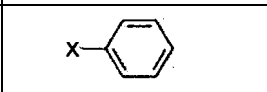
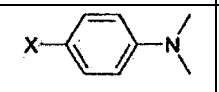
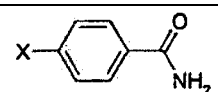
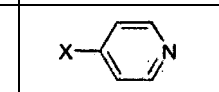
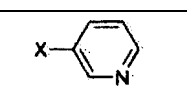
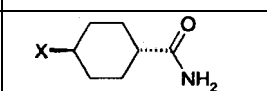
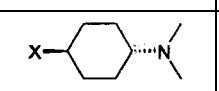
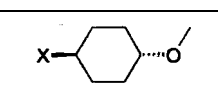
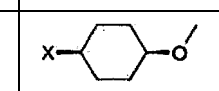
| | | | |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

; 0

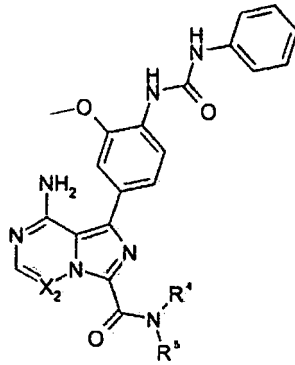


5

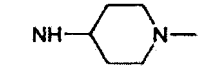

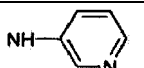
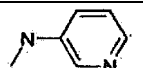

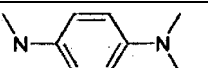
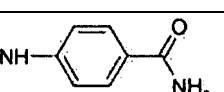
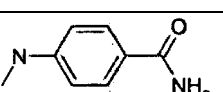
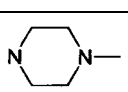


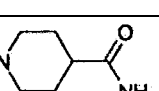
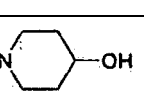

en la que X_2 es CH, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH ₃ | XiPr | X-tBu | X-(CH ₂) ₂ CH ₃ | X-(CH ₂) ₃ CH ₃ |
|---|---|---|--|---|
| X-(CH ₂) ₂ OCH ₃ | X-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

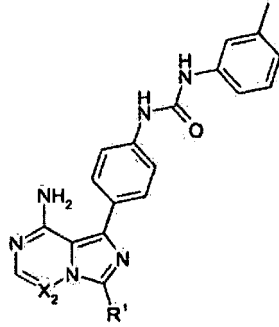
; 0



5 en la que X₂ es CH, y NR⁴R⁵ es uno cualquiera de:

| | | | |
|---|---|--|---|
| N(CH ₃) ₂ | N(CH ₂ CH ₃) ₂ | NH(CH ₃) | NH(CH ₂ CH ₃) |
| NH(CH ₂) ₂ OCH ₃ | NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | N(CH ₃)(CH ₂) ₂ OCH ₃ | N(CH ₃)(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ |
| NCH ₃ (CH ₂ CH ₃) | NHPh |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

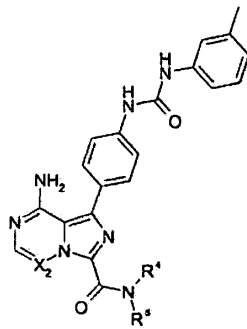
; 0



en la que X_2 es CH, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

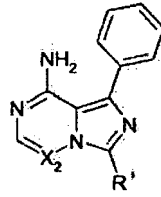
; 0



5 en la que X_2 es CH, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

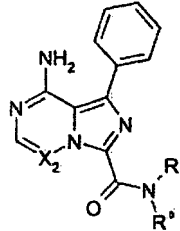
; 0



en la que X₂ es CH, R¹ es -XR^a, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH ₃ | X/Pr | X-tBu | X-(CH ₂) ₂ CH ₃ | X-(CH ₂) ₃ CH ₃ |
|--|--|---------------|---|---|
| X-(CH ₂) ₂ OCH ₃ | X-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

; 0

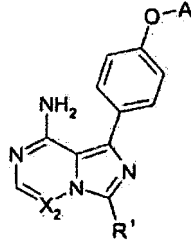


5

en la que X₂ es CH, y NR⁴R⁵ es uno cualquiera de:

| N(CH ₃) ₂ | N(CH ₂ CH ₃) ₂ | NH(CH ₃) | NH(CH ₂ CH ₃) |
|---|--|---|---|
| NH(CH ₂) ₂ OCH ₃ | NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | N(CH ₃)(CH ₂) ₂ OCH ₃ | N(CH ₃)(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ |
| NCH ₃ (CH ₂ CH ₃) | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

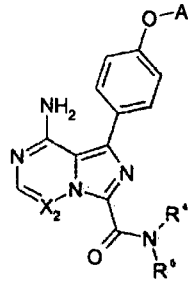
; 0



en la que X_2 es CH, A es H o Me, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

; o

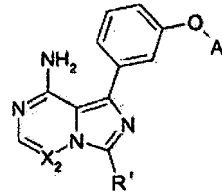


5

en la que X_2 es CH, A es H o Me, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

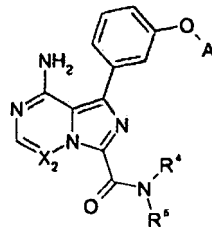
; o



en la que X_2 es CH, A es H o Me, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

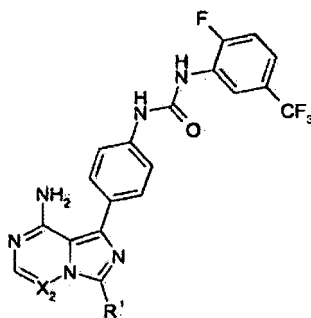
5 ; o



en la que X_2 es CH, A es H o Me, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

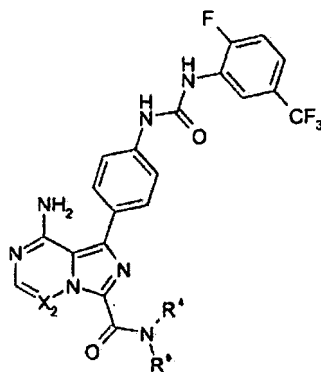
; o



en la que X_2 es CH, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

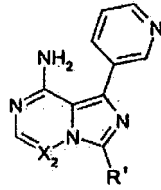
; o



5 en la que X_2 es CH, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

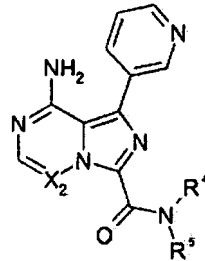
; o



en la que X₂ es CH, R¹ es -XR^a, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH ₃ | X <i>i</i> Pr | X- <i>t</i> Bu | X-(CH ₂) ₂ CH ₃ | X-(CH ₂) ₃ CH ₃ |
|--|--|----------------|---|---|
| X-(CH ₂) ₂ OCH ₃ | X-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

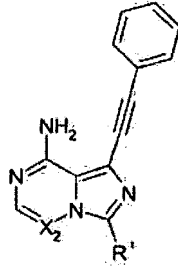
5 ; o



en la que X₂ es CH, y NR⁴R⁵ es uno cualquiera de:

| N(CH ₃) ₂ | N(CH ₂ CH ₃) ₂ | NH(CH ₃) | NH(CH ₂ CH ₃) |
|---|--|---|---|
| NH(CH ₂) ₂ OCH ₃ | NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | N(CH ₃)(CH ₂) ₂ OCH ₃ | N(CH ₃)(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ |
| NCH ₃ (CH ₂ CH ₃) | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

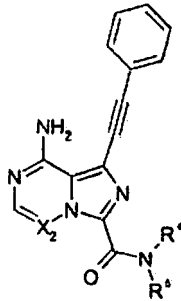
; 0



en la que X₂ es CH, R¹ es -XR^a, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH ₃ | XiPr | X-tBu | X-(CH ₂) ₂ CH ₃ | X-(CH ₂) ₃ CH ₃ |
|--|--|---------------|---|---|
| X-(CH ₂) ₂ OCH ₃ | X-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

; 0

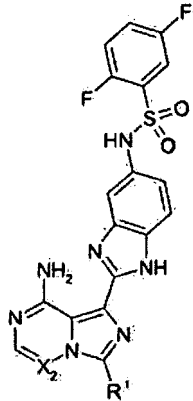


5

en la que X₂ es CH, y NR⁴R⁵ es uno cualquiera de:

| | | | |
|---|--|---|---|
| N(CH ₃) ₂ | N(CH ₂ CH ₃) ₂ | NH(CH ₃) | NH(CH ₂ CH ₃) |
| NH(CH ₂) ₂ OCH ₃ | NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | N(CH ₃)(CH ₂) ₂ OCH ₃ | N(CH ₃)(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ |
| NCH ₃ (CH ₂ CH ₃) | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

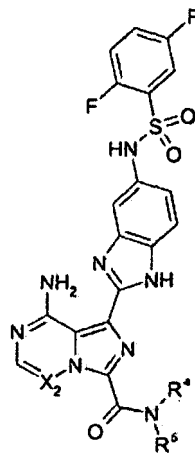
; o



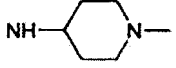
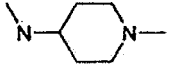
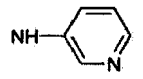
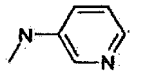
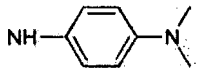
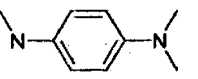
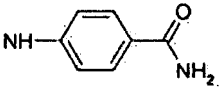
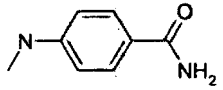
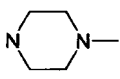
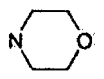

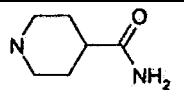
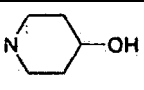

en la que X_2 es CH, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

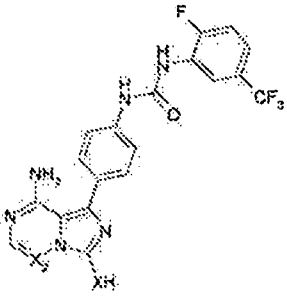
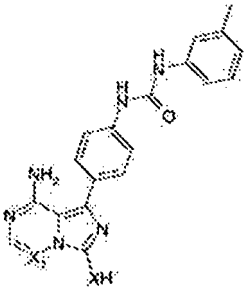
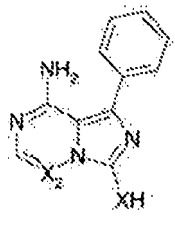
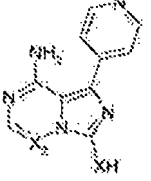
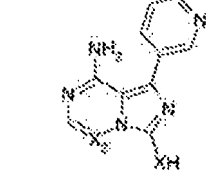
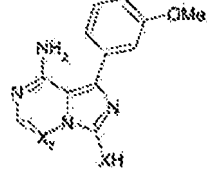
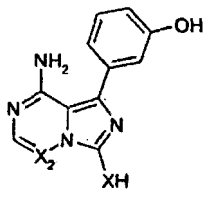
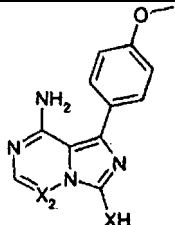
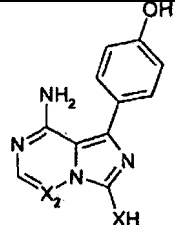
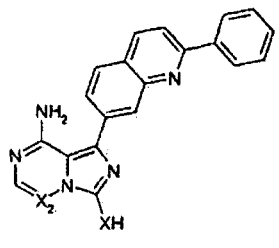
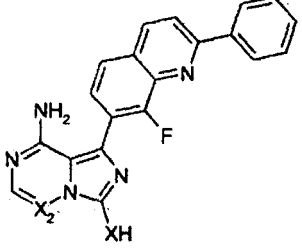
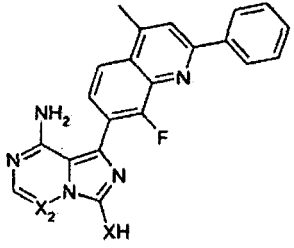
5 ; o



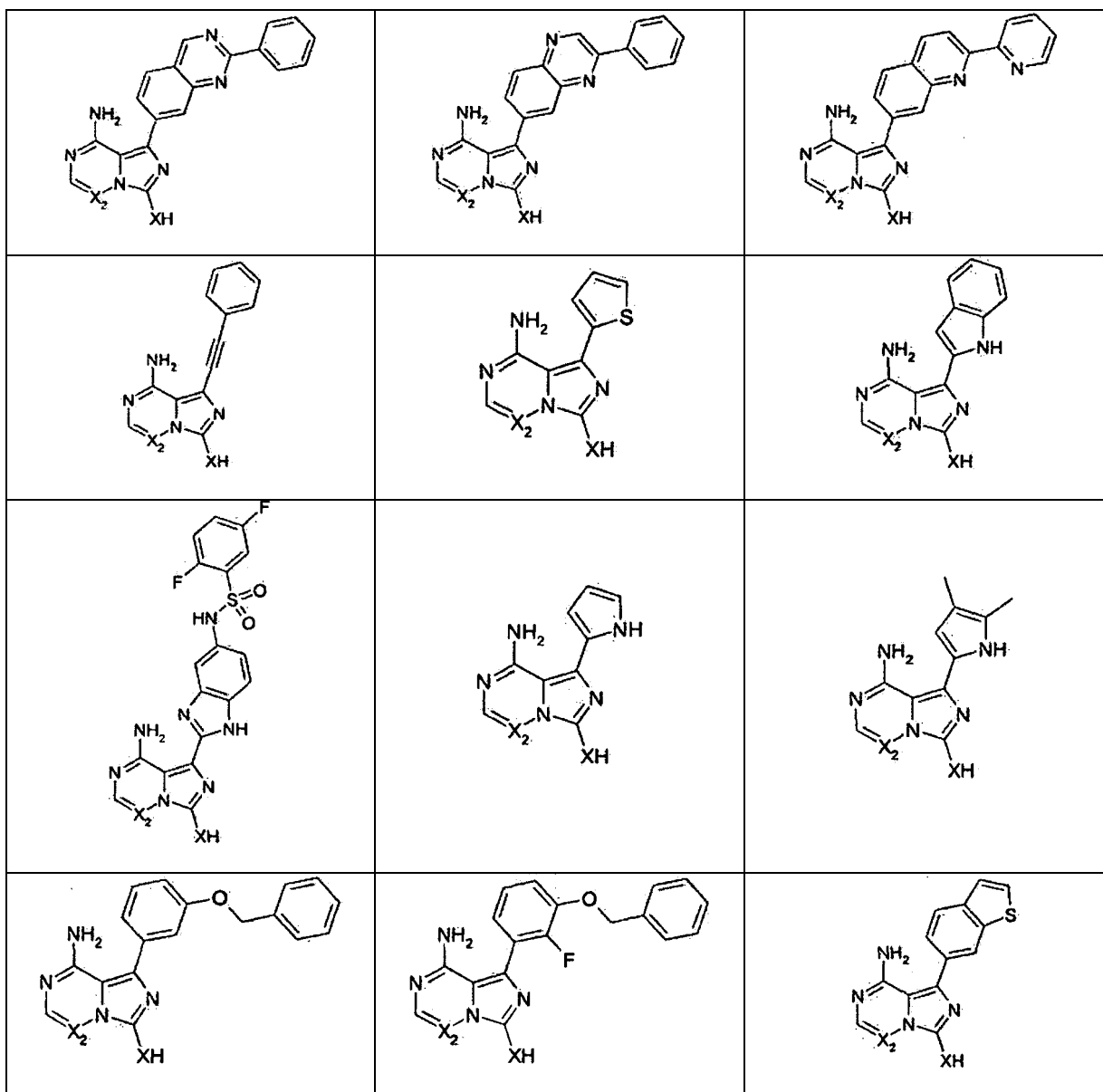
en la que X_2 es CH, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| | | | |
|---|---|--|---|
| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

; o uno cualquiera de

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

(continuación)



en las que X_2 es CH, y X es O o S;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Los compuestos de la presente invención incluyen uno cualquiera de:

1-(3-Benciloxi-fenil)-3-etoxi-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina;

3-Etoxi-1-(2-fenil-quinolin-7-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina;

Amida del ácido 8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-carboxílico;

1-(8-Fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina;

10 1-(3-Benciloxi-fenil)-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina;

1-Yodo-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina;

8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ol;

3-Bencilsulfanil-1-(1H-indol-2-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina;

8-Amino-1-(1H-indol-2-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-tiol;

{[8-Amino-1-(1H-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]tio}acetonitrilo;

1-(1H-Indol-2-il)-3-{{4-(metilsulfonil)bencil}tio}imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 La presente invención incluye un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la actividad proteína quinasa. El uso incluye en el que la proteína quinasa es IGF-1R, mTOR, Aurora A, Blk, CHK1, c-RAF, Flt3, Fyn, Lck, MAPK2, ROCK-II, Tie-2, KDR o Fak. El uso incluye en el que la actividad de la proteína quinasa afecta a trastornos hiperproliferativos. El uso incluye en el que la actividad de la proteína quinasa influye en angiogénesis, permeabilidad vascular, respuesta inmune, apoptosis celular, crecimiento tumoral o inflamación.

10 Un uso de los compuestos de la presente invención para tratar a un paciente que tenga una afección que está mediada por actividad proteína quinasa, comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El uso incluye en el que la proteína quinasa es IGF-1R o mTOR. El uso incluye en el que la proteína quinasa es Aurora A, Blk, CHK1, c-RAF, Flt3, Fyn, Lck, MAPK2, ROCK-II, Tie-2, KDR, o Fak. El uso incluye en el que la afección mediada por actividad proteína quinasa es un trastorno hiperproliferativo. El uso incluye en el que la actividad de la proteína quinasa influye en angiogénesis, permeabilidad vascular, respuesta inmune, apoptosis celular, crecimiento tumoral o inflamación. El uso incluye en el que la proteína quinasa es una proteína serina/treonina quinasa o una proteína tirosina quinasa. El uso incluye en el que la afección mediada por actividad proteína quinasa es una o más úlceras. El uso incluye en el que la úlcera o las úlceras están provocadas por una infección bacteriana o fúngica; o la úlcera o úlceras son úlceras de Mooren; o la úlcera o úlceras son un síntoma de colitis ulcerosa. El uso incluye en el que la afección mediada por actividad proteína quinasa es enfermedad de Lyme, sepsis o infección por Herpes simple, Herpes Zoster, virus de inmunodeficiencia humana, parapoxvirus, protozoos, o toxoplasmosis. El uso incluye en el que la afección mediada por actividad proteína quinasa es enfermedad de von Hippel Lindau, penfigoide, psoriasis, enfermedad de Paget o enfermedad de riñón poliquístico. El uso incluye en el que la afección mediada por actividad proteína quinasa es fibrosis, sarcoidosis, cirrosis, tiroiditis, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, exudados, líquido ascítico, efusiones pleurales, edema pulmonar, edema cerebral o edema después de quemaduras, traumatismo, radiación, apoplejía, hipoxia o isquemia. El uso incluye en el que la afección mediada por actividad proteína quinasa es síndrome de hiperestimulación ovárica, preeclampsia, menometrorragia o endometriosis. El uso incluye en el que la afección mediada por actividad proteína quinasa es inflamación crónica, lupus sistémico, glomerulonefritis, sinovitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, glomerulonefritis, artritis reumatoide y osteoartritis, esclerosis múltiple o rechazo de injerto. El uso incluye en el que la afección mediada por actividad proteína quinasa es anemia falciforme. El uso incluye en el que la afección mediada por actividad proteína quinasa es una afección ocular. El uso incluye en el que la afección ocular es edema ocular o macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveítis, vitritis, miopía, fosas ópticas, desprendimiento de retina crónico, complicaciones postratamiento con láser, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt, enfermedad de Eales, retinopatía o degeneración macular. El uso incluye en el que la afección mediada por actividad proteína quinasa es una afección cardiovascular. El uso incluye en el que la afección mediada por actividad proteína quinasa es aterosclerosis, reestenosis, lesión de reperfusión/isquemia, oclusión vascular, malformación venosa o enfermedad obstructiva de la carótida. El uso incluye en el que la afección mediada por actividad proteína quinasa es cáncer. El uso incluye en el que el cáncer es un tumor sólido, un sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, un rhabdomyosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, un tumor maligno hematopoyético o líquido ascítico maligno. El uso incluye en el que el cáncer es sarcoma de Kaposi, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma o leucemia. Además, el uso incluye en el que la afección mediada por actividad proteína quinasa es síndrome de Crow-Fukase (POEMS) o una afección diabética. El uso incluye en el que la afección diabética es glaucoma por diabetes mellitus insulino dependiente, retinopatía diabética o microangiopatía. El uso incluye también en el que la actividad proteína quinasa está implicada en activación de linfocitos T, activación de linfocitos B, desgranulación de mastocitos, activación de monocitos, transducción de señal, apoptosis, la potenciación de una respuesta inflamatoria o una combinación de los mismos.

- 50 La presente invención incluye el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de la proliferación celular dependiente de IGF-1R, mTOR, Aurora A, Blk, CHK1, c-RAF, Flt3, Fyn, Lck, MAPK2, ROCK-II, Tie-2, KDR o Fak.

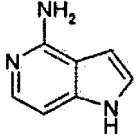
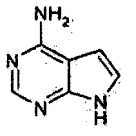
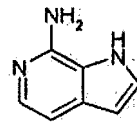
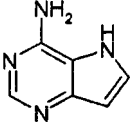
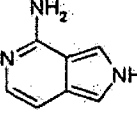
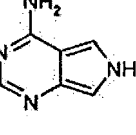
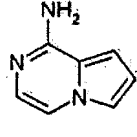
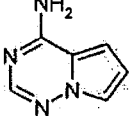
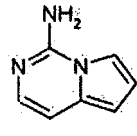
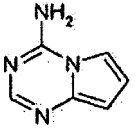
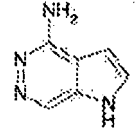
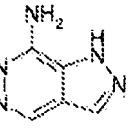
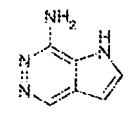
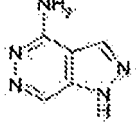
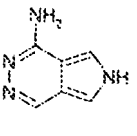
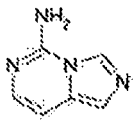
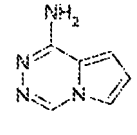
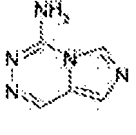
55 También se contempla el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de la tirosina quinasa IGF-1R, mTOR, Aurora A, Blk, CHK1, c-RAF, Flt3, Fyn, Lck, MAPK2, ROCK-II, Tie-2, KDR o Fak.

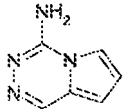
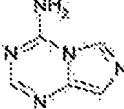
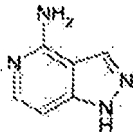
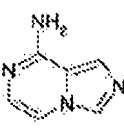
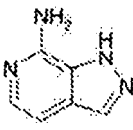
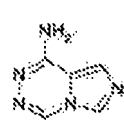
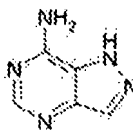
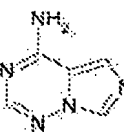
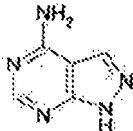
La presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente

aceptable. La invención incluye dicha composición farmacéutica para su uso en la inhibición de la actividad proteínica quinasa. La invención incluye dicha composición farmacéutica para su uso en la inhibición de la actividad de IGF-1R, mTOR, Aurora A, Btk, CHK1, c-RAF, Flt3, Fyn, Lck, MAPK2, ROCK-II, Tie-2, KDR o Fak. La invención incluye tales composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de un paciente que tenga una afección que esté mediada por actividad proteínica quinasa.

5

En el presente documento, se describen las siguientes estructuras núcleo, en las que al menos uno de X₃-X₇ está opcionalmente sustituido con N, y la estructura núcleo puede tener sustituyentes Q¹ y R¹ que se han definido anteriormente (el sustituyente es hidrógeno, cuando se especifique el hidrógeno):

| Estructura | Nombre del núcleo no sustituido con el grupo NH ₂ | Estructura | Nombre del núcleo no sustituido con el grupo NH ₂ |
|---|--|--|--|
|  | 1H-Pirrolo[3,2-c]-piridin-4-ilamina |  | 7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina |
|  | 1H-Pirrolo[2,3-c]-piridin-7-ilamina |  | 5H-Pirrolo[3,2-d]-pirimidin-4-ilamina |
|  | 2H-Pirrolo[3,4-c]-piridin-4-ilamina |  | 6H-Pirrolo[3,4-d]-pirimidin-4-ilamina |
|  | Pirrolo[1,2-a]-pirazin-1-ilamina |  | Pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-4-ilamina |
|  | Pirrolo[1,2-c]-pirimidin-1-ilamina |  | Pirrolo[1,2-a]-[1,3,5]triazin-4-ilamina |
|  | 1H-Pirrolo[2,3-a]-piridazin-4-ilamina |  | 1H-Pirazolo[3,4-d]-piridazin-7-ilamina |
|  | 1H-Pirrolo[2,3-d]-piridazin-7-ilamina |  | 1H-Pirazolo[3,4-d]-piridazin-4-ilamina |
|  | 1-Metil-6H-pirrolo[3,4-d]-piridazina |  | Imidazo[1,5-c]-pirimidin-5-ilamina |
|  | Pirrolo[1,2-d]-[1,2,4]triazin-1-ilamina |  | Imidazo[1,5-d]-[1,2,4]triazin-4-ilamina |

| Estructura | Nombre del núcleo no sustituido con el grupo NH ₂ | Estructura | Nombre del núcleo no sustituido con el grupo NH ₂ |
|---|--|--|--|
|  | Pirrolo[1,2-d]-[1,2,4]triazin-4-ilamina |  | Imidazo[1,5-a]-[1,3,5]triazin-4-ilamina |
|  | 1H-Pirazolo[4,3-c]piridin-4-ilamina |  | Imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina |
|  | 1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-7-ilamina |  | Imidazo[1,5-d]-[1,2,4]triazin-1-ilamina |
|  | 1H-Pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ilamina |  | Imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-ilamina |
|  | 1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina | | |

5 A menos que se indique otra cosa, las conexiones de los restos del nombre del compuesto están en el resto que se citó más a la derecha. Es decir, el nombre del sustituyente comienza con un resto terminal, continua con cualquier resto de puente, y termina con el resto de conexión. Por ejemplo, hetariltioalquilo C₁₋₄ tiene un grupo heteroarilo conectado a través de un tio azufre a un alquilo C₁₋₄ que conecta a la especie química que lleva el sustituyente.

En cada una de las circunstancias anteriores, se excluyen valencias inestables o no permitidas, tales como, pero sin limitación, N-halógeno o enlaces oxígeno-oxígeno.

10 Como se usa en este documento, por ejemplo, "alquilo C₀₋₄" se usa para referirse a un alquilo que tiene 0-4 carbonos, es decir, 0, 1, 2, 3 ó 4 carbonos en una configuración lineal o ramificada. Un alquilo que no tiene carbono es hidrógeno cuando el alquilo es un grupo terminal. Un alquilo que no tiene carbono es un enlace directo cuando el alquilo es un grupo puente (de conexión). Además, alquilo C₀ incluye el ser un enlace sustituido, es decir, por ejemplo, -X-Y-Z es -C(O)-alquilo C₂₋₄ cuando X es alquilo C₀, Y es alquilo C₀, y Z es -C(O)-alquilo C₂₋₄.

15 En todas las realizaciones de esta invención, el término "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena ramificada como lineal. Los grupos alquilo típicos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo, isoctilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo, eicosilo, y similares.

El término "halo" se refiere un flúor, cloro, bromo o yodo.

20 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos halo, por ejemplo clorometilo, 2-bromoetilo, 3-yodopropilo, trifluorometilo, perfluoropropilo, 8-clorononilo, y similares.

El término "acilo" se refiere a la estructura -C(=O)-R, en la que R es una variable de sustituyente general, tal como, por ejemplo R¹ que se ha descrito anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, (bi)(ciclo)alquilceto, (ciclo)alquenilceto, alquinilceto, arilceto, hetarilceto, heterocicliceto, heterobicicloalquilceto, espiroalquilceto.

25 A menos que se especifique otra cosa, el término "cicloalquilo" se refiere a una estructura de anillos alifática cíclica de 3-8 carbonos, opcionalmente sustituida con, por ejemplo, alquilo, hidroxilo, oxo y halo, tal como ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-hidroxiciclopentilo, ciclohexilo, 4-clorociclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y

similares.

5 El término "bicicloalquilo" se refiere a una estructura que consiste en dos restos cicloalquilo que tienen dos o más átomos en común. Si los restos cicloalquilo tienen exactamente dos átomos en común, se dice que están "condensados". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, biciclo[3,1,0]hexilo, perhidronaftilo, y similares. Si los restos cicloalquilo tienen más de dos átomos en común, se dice que están "puenteados". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, biciclo[2,2,1]heptilo ("norbornilo"), biciclo[2,2,2]octilo, y similares.

El término "espiroalquilo" se refiere a una estructura que consiste en dos restos cicloalquilo que tienen exactamente un átomo en común. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, espiro[4,5]decilo, espiro[2,3]hexilo y similares.

10 El término "heterobicicloalquilo" se refiere a una estructura bicicloalquilo en la que al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

El término "heteroespiroalquilo" se refiere a una estructura espiroalquilo en la que al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

El término "alquilcarboniloxialquilo" se refiere a un resto éster, por ejemplo, acetoximetilo, n-butiriloxietilo, y similares.

El término "alquilcarbonilo" se refiere a una funcionalidad alquilceto, por ejemplo, propinoílo, y similares.

15 El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, por ejemplo, hidroximetilo, 2,3-dihidroxibutilo, y similares.

El término "alquilsulfonilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un resto alquilsulfonilo, por ejemplo mesilmetilo, isopropilsulfoniletilo, y similares.

20 El término "alquilsulfonilo" se refiere a un resto sulfonilo sustituido con un grupo alquilo, por ejemplo, mesilo, n-propilsulfonilo, y similares.

El término "acetilaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un resto amida, por ejemplo, acetilaminometilo, y similares.

El término "acetilaminoalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con un resto amida, por ejemplo, 2-(acetilamino)vinilo y similares.

25 El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo etilénicamente insaturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene 1 ó 2 enlaces etilénicos, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isopropenilo, 2-pentenilo, y similares.

El término "haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno o más grupos halo.

30 A menos que se especifique otra cosa, el término "cicloalquenilo" se refiere a una estructura alifática cíclica de 3 a 8 anillos, opcionalmente sustituida con alquilo, hidroxilo y halo, que tiene 1 ó 2 enlaces etilénicos, tales como metilciclopropenilo, trifluorometilciclopropenilo, ciclo-pentenilo, ciclohexenilo, -1,4-ciclohexadienilo, y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado, lineal o ramificado, que tiene al menos un enlace acetilénico, por ejemplo etinilo, propargilo, y similares.

El término "haloalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo sustituido con uno o más grupos halo independientes.

35 El término "alquilcarbonilo" se refiere a una funcionalidad alquilceto, por ejemplo, acetilo, n-butirilo, y similares.

El término "alquenilcarbonilo" se refiere a una funcionalidad alquenilceto, por ejemplo, propenoílo y similares.

40 El término "arilo" se refiere a fenilo o naftilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 3-nitrofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 2-metil-3-metoxifenilo, 2,4-dibromofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 4-metoxifenilo, naftilo, 2-cloronaftilo, 2,4-dimetoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 3-benciloxifenilo, 4-benciloxifenilo, 3-benciloxi-2-fluorofenilo, 7-fenil-naftalen-2-ilo, 1-fluoro-7-fenil-naftalen-2-ilo, 8-fluoro-7-fenil-naftalen-2-ilo, 7-(2-fluorofenil)naftalen-2-ilo, 7-(piridin-2-il)-naftalen-2-ilo, 1-fluoro-7-(piridin-2-il)naftalen-2-ilo, y 2-yodo-4-metilfenilo. El anillo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

45 Los términos "heteroarilo" o "hetarilo" o "heteroar-" o "hear-" se refieren a un anillo insaturado sustituido o sin sustituir de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente, preferentemente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, o a un sistema de anillos bicíclico insaturado que contiene hasta 10 átomos, incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de heteroarilos, pero sin limitación, 2-, 3- ó 4-piridinilo, pirazinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, bencimidazolilo,

50

benzotriazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-(1H-indolilo), 2-fenil-quinolin-7-ilo, 8-fluoro-2-fenil-quinolin-7-ilo, 8-fluoro-4-metil-2-fenil-quinolin-7-ilo, y 4-metil-2-fenil-quinolin-7-ilo. El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 Los términos "aril-alquilo" o "arilalquilo" o "aralquilo" se usan para describir un grupo en el que la cadena alquilo puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción puente con el terminal arilo, como se ha definido anteriormente, del resto aril-alquilo. Los ejemplos de grupos aril-alquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, fenetilo, fenpropilo y fenbutilo opcionalmente sustituidos, tales como 4-clorobencilo, 2,4-dibromobencilo, 2-metilbencilo, 2-(3-fluorofenil)etilo, 2-(4-metilfenil)etilo, 2-(4-(trifluorometil)fenil)etilo, 2-(2-metoxifenil)etilo, 2-(3-nitrofenil)etilo, 2-(2,4-diclorofenil)etilo, 2-(3,5-dimetoxifenil)etilo, 3-fenilpropilo, 3-(3-clorofenil)propilo, 3-(2-metilfenil)propilo, 3-(4-metoxifenil)propilo, 3-(4-(trifluorometil)fenil)propilo, 3-(2,4-diclorofenil)propilo, 4-fenilbutilo, 4-(4-clorofenil)butilo, 4-(2-metilfenil)butilo, 4-(2,4-diclorofenil)butilo, 4-(2-metoxifenil)butilo, y 10-fenildecilo.

Los términos "aril-cicloalquilo" o "arilcicloalquilo" se usan para describir un grupo en el que el grupo terminal arilo está unido a un grupo cicloalquilo, por ejemplo fenilciclopentilo, y similares.

15 Los términos "aril-alquenilo" o "arilalquenilo" o "aralquenilo" se usan para describir un grupo en el que la cadena alquenilo puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción puente del resto aralquenilo con la porción terminal arilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo estiril(2-fenilvinilo), fenpropenilo, y similares.

Los términos "aril-alquinilo" o "arilalquinilo" o "aralquinilo" se usan para describir un grupo en el que la cadena alquinilo puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción puente del resto aril-alquinilo con la porción terminal arilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo 3-fenil-1-propinilo, y similares.

20 Los términos "aril-oxi" o "ariloxi" o "aroxi" se usan para describir un grupo terminal arilo unido a un átomo de oxígeno puente. Los grupos aril-oxi típicos incluyen fenoxi, 3,4-diclorofenoxi, y similares.

Los términos "aril-oxialquilo" o "ariloxialquilo" o "aroxialquilo" se usan para describir un grupo en el que un grupo alquilo está sustituido con un grupo terminal aril-oxi, por ejemplo, pentafluorofenoximetilo y similares.

25 El término "heterocicloalquenilo" se refiere a una estructura cicloalquenilo en la que al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

Los términos "hetaril-oxi" o "heteroaril-oxi" o "hetariloxi" o "heteroariloxi" o "hetaroxi" o "heteroaroxi" se usan para describir un grupo terminal hetarilo unido a un átomo de oxígeno puente. Los grupos hetaril-oxi típicos incluyen 4,6-dimetoxipirimidin-2-iloxi y similares.

30 Los términos "hetarilalquilo" o "heteroarilalquilo" o "hetaril-alquilo" o "heteroaril-alquilo" o "hetaralquilo" o "heteroaralquilo" se usan para describir un grupo en el que la cadena alquilo puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción puente del resto heteroaralquilo con la porción terminal heteroarilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo 3-furilmetilo, tienilo, furfurilo, y similares.

35 Los términos "hetarilalquenilo" o "heteroarilalquenilo" o "hetaril-alquenilo" o "heteroaril-alquenilo" o "hetaralquenilo" o "heteroaralquenilo" se usan para describir un grupo en el que la cadena alquenilo puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción puente del resto heteroaralquenilo con la porción terminal heteroarilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo 3-(4-piridil)-1-propenilo.

40 Los términos "hetarilalquinilo" o "heteroarilalquinilo" o "hetaril-alquinilo" o "heteroaril-alquinilo" o "hetaralquinilo" o "heteroaralquinilo" se usan para describir un grupo en el que la cadena alquinilo puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción puente del resto heteroaralquinilo con la porción heteroarilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo 4-(2-tienil)-1-butinilo.

45 El término "heterociclilo" o "hetciclilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado, sustituido o sin sustituir de 4, 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos, preferentemente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; o a un sistema de anillos bicíclico que contiene hasta 10 átomos, incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que el anillo que contiene el heteroátomo está saturado. Los ejemplos de heterociclilos incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-piranilo, tetrahidropiranilo, tiolanilo, morfolinilo, piperazinilo, dioxolanilo, dioxanilo, indolinilo y 5-etil-6-cromanilo.

50 Los términos "heterocicilalquilo" o "heterocicilil-alquilo" o "hetcicilalquilo" o "hetcicilalquilo," se usan para describir un grupo en el que la cadena alquilo puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción puente del resto heterocicilalquilo con la porción terminal heterociclilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo 3-piperidinilmetilo y similares.

Los términos "heterocicilalquenilo" o "heterocicilil-alquenilo" o "hetcicilalquenilo" o "hetcicilil-alquenilo" se usan para describir un grupo en el que la cadena alquenilo puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción puente del resto hetero-cicilalquenilo con la porción terminal heterociclilo, como se ha definido anteriormente, por

ejemplo 2-morfolinil-1-propenilo, y similares.

Los términos "heterociclilalquinilo" o "heterociclil-alquinilo" o "hetcicilalquinilo" o "hetcicil-alquinilo" se usan para describir un grupo en el que la cadena alquinilo puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción puente del resto hetero-ciclilalquinilo con la porción terminal heterociclilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo 2-pirrolidinil-1-butinilo, y similares.

5

El término "carboxilalquilo" se refiere a un grupo terminal carboxilo (-COOH) unido a grupos alquilo de cadena ramificada o lineal como se ha definido anteriormente.

El término "carboxilalquenilo" se refiere a un grupo terminal carboxilo (-COOH) unido a grupos alquenilo de cadena ramificada o lineal como se ha definido anteriormente.

10 El término "carboxilalquinilo" se refiere a un grupo terminal carboxilo (-COOH) unido a grupos alquinilo de cadena ramificada o lineal como se ha definido anteriormente.

El término "carboxilcicloalquilo" se refiere a un grupo terminal carboxilo (-COOH) unido a una estructura de anillos alifática cíclica como se ha definido anteriormente.

15

El término "carboxilcicloalquenilo" se refiere a un grupo terminal carboxilo (-COOH) unido a una estructura de anillos alifática cíclica que tiene enlaces etilénicos como se ha definido anteriormente.

Los términos "cicloalquilalquilo" o "cicloalquil-alquilo" se refieren a un grupo terminal cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquilo, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclohexiletilo, y similares.

Los términos "cicloalquilalquenilo" o "cicloalquil-alquenilo" se refieren a un grupo terminal cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquinilo, por ejemplo ciclohexilvinilo, cicloheptilalilo, y similares.

20

Los términos "cicloalquilalquinilo" o "cicloalquil-alquinilo" se refieren a un grupo terminal cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquinilo, por ejemplo ciclopropilpropargilo, 4-ciclopentil-2-butinilo, y similares.

Los términos "cicloalquenilalquilo" o "cicloalquenil-alquilo" se refieren a un grupo terminal cicloalquenilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquilo, por ejemplo 2-(ciclopenten-1-il)etilo, y similares.

25

Los términos "cicloalquenilalquenilo" o "cicloalquenil-alquenilo" se refieren a un grupo terminal cicloalquenilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquenilo, por ejemplo 1-(ciclohexen-3-il)alilo, y similares.

Los términos "cicloalquenilalquinilo" o "cicloalquenil-alquinilo" se refieren a un grupo terminal cicloalquenilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquinilo, por ejemplo, 1-(ciclohexen-3-il)propargilo, y similares.

30

El término "carboxilcicloalquilalquilo" se refiere a un grupo terminal carboxilo (-COOH) unido a la porción de anillo cicloalquilo de un grupo cicloalquilalquilo como se ha definido anteriormente.

El término "carboxilcicloalquilalquenilo" se refiere a un grupo terminal carboxilo (-COOH) unido a la porción de anillo cicloalquilo de un grupo cicloalquilalquenilo como se ha definido anteriormente.

El término "carboxilcicloalquilalquinilo" se refiere a un grupo terminal carboxilo (-COOH) unido a la porción de anillo cicloalquilo de un grupo cicloalquilalquinilo como se ha definido anteriormente.

35

El término "carboxilcicloalquenilalquilo" se refiere a un grupo terminal carboxilo (-COOH) unido a la porción de anillo cicloalquenilo de un grupo cicloalquenilalquilo como se ha definido anteriormente.

El término "carboxilcicloalquenilalquenilo" se refiere a un grupo terminal carboxilo (-COOH) unido a la porción de anillo cicloalquenilo de un grupo cicloalquenilalquenilo como se ha definido anteriormente.

40

El término "carboxilcicloalquenilalquinilo" se refiere a un grupo terminal carboxilo (-COOH) unido a la porción de anillo cicloalquenilo de un grupo cicloalquenilalquinilo como se ha definido anteriormente.

El término "alcoxi" incluye grupos alquilo terminales tanto de cadena ramificada como lineal, unidos a un átomo de oxígeno puente. Los grupos alcoxi típicos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, terc-butoxi y similares.

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos halo, por ejemplo, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, perfluoroisobutoxi, y similares.

45

El término "alcoxialcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un resto alcoxi que, a su vez, está sustituido con un segundo resto alcoxi, por ejemplo, metoximatoximetilo, isopropoximatoxietilo, y similares.

El término "alquiltio" incluye grupos alquilo tanto de cadena ramificada como lineal unidos a un átomo de azufre puente, por ejemplo, metiltio y similares.

El término "haloalquiltio" se refiere a un grupo alquiltio sustituido con uno o más grupos halo, por ejemplo, trifluorometiltio y similares.

El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, por ejemplo, isopropoximetilo, y similares.

- 5 El término "alcoxialquenilo" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con un grupo alcoxi, por ejemplo, 3-metoxialilo, y similares.

El término "alcoxialquinilo" se refiere a un grupo alquinilo sustituido con un grupo alcoxi, por ejemplo, 3-metoxi-propargilo.

- 10 El término "alcoxicarbonilalquilo" se refiere a un alquilo de cadena ramificada o lineal sustituido con un alcoxicarbonilo, por ejemplo, etoxicarbonilmetilo, 2-(metoxicarbonil)propilo, y similares.

El término "alcoxicarbonilalquenilo" se refiere a un alquenilo de cadena lineal o ramificada, como se ha definido anteriormente, sustituido con un alcoxicarbonilo, por ejemplo, 4-(etoxicarbonil)-2-butenilo, y similares.

El término "alcoxicarbonilalquinilo" se refiere a un alquinilo de cadena lineal o ramificada, como se ha definido anteriormente, sustituido con un alcoxicarbonilo, por ejemplo, 4-(etoxicarbonil)-2-butinilo, y similares.

- 15 El término "haloalcoxialquilo" se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada, como se ha definido anteriormente, sustituido con un haloalcoxi, por ejemplo, 2-cloroetoximetilo, trifluorometoximetilo, y similares.

El término "haloalcoxialquenilo" se refiere a un alquenilo de cadena lineal o ramificada, como se ha definido anteriormente, sustituido con un haloalcoxi, por ejemplo, 4-(clorometoxi)-2-butenilo, y similares.

- 20 El término "haloalcoxialquinilo" se refiere a un alquinilo de cadena lineal o ramificada, como se ha definido anteriormente, sustituido con un haloalcoxi, por ejemplo, 4-(2-fluoroetoxi)-2-butinilo, y similares.

El término "alquiltioalquilo" se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada, como se ha definido anteriormente, sustituido con un grupo alquiltio, por ejemplo, metiltiometilo, 3-(isobutiltio)heptilo, y similares.

El término "alquiltioalquenilo" se refiere a un alquenilo de cadena lineal o ramificada, como se ha definido anteriormente, sustituido con un grupo alquiltio, por ejemplo, 4-(metiltio)-2-butenilo, y similares.

- 25 El término "alquiltioalquinilo" se refiere a un alquinilo de cadena lineal o ramificada, como se ha definido anteriormente, sustituido con un grupo alquiltio, por ejemplo, 4-(etiltio)-2-butinilo, y similares.

El término "haloalquiltioalquilo" se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada, como se ha definido anteriormente, sustituido con un grupo haloalquiltio, por ejemplo, 2-cloroetilmetilo, trifluorometiltiometilo, y similares.

- 30 El término "haloalquiltioalquenilo" se refiere a un alquenilo de cadena lineal o ramificada, como se ha definido anteriormente, sustituido con un grupo haloalquiltio, por ejemplo, 4-(clorometiltio)-2-butenilo, y similares.

El término "haloalquiltioalquinilo" se refiere a un alquinilo de cadena lineal o ramificada, como se ha definido anteriormente, sustituido con un grupo haloalquiltio, por ejemplo, 4-(2-fluoroetiltilio)-2-butinilo, y similares.

- 35 El término "dialcoxfosforilalquilo" se refiere a dos grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada, como se ha definido anteriormente, unidos a un átomo de fósforo pentavalente, que contiene un sustituyente oxo que, a su vez, está unido a un alquilo, por ejemplo, dietoxifosforilmetilo, y similares.

Un experto en la técnica entiende que un "oxo" requiere un segundo enlace desde el átomo al que el oxo está unido. Por consiguiente, se entenderá que oxo no puede estar sustituido en un anillo arilo o heteroarilo.

- 40 El término "oligómero" se refiere a un polímero de bajo peso molecular, cuyo peso molecular medio numérico es normalmente menos de aproximadamente 5000 g/mol, y cuyo grado de polimerización (número medio de unidades monoméricas por cadena) es mayor de uno y normalmente igual a o menos de aproximadamente 50.

- 45 Los compuestos descritos pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. La presente invención incluye todos estos diastereómeros posibles, así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los isómeros geométricos posibles, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La Fórmula I anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en determinadas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, también se incluyen mezclas de estereoisómeros, así como estereoisómeros aislados específicos. Durante el transcurso de los procedimientos sintéticos usados para preparar dichos compuestos, o durante el uso de procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la técnica, los productos de dichos procedimientos pueden ser una
- 50

mezcla de estereoisómeros.

La invención también incluye una composición farmacéutica que consiste en un compuesto de Fórmula I junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Preferentemente, la composición consiste en un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad no tóxica terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I como se ha descrito anteriormente (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

10 Además, dentro de esta realización preferida, la invención incluye una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad mediante la inhibición de quinasas, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad no tóxica terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I como se ha descrito anteriormente (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

15 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse de forma conveniente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de dichas bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúpricas y cuprosas), férricas, ferrosas, de litio, magnesio, manganeso (mangánicas o manganosas), de potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas, tales como aminas de origen natural y aminas sustituidas sintetizadas. Las bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales pueden formarse otras sales incluyen resinas de intercambio iónico, tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N',N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

25 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente puede prepararse de forma conveniente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos u orgánicos. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. Se prefieren ácido cítrico, bromhídrico, fórmico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico. Se prefieren particularmente ácido fórmico y clorhídrico.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto representado por Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como un principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del huésped particular, y la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que se administra el principio activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

40 En la práctica, los compuestos representados por Fórmula I, o un profármaco, un metabolito o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención pueden combinarse como el principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de preparación de compuestos farmacéuticos convencionales. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por lo tanto, 45 las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse como unidades discretas adecuadas para administración oral tales como cápsulas, obleas o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo. Además, las composiciones pueden presentarse como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, o como una emulsión de aceite en agua, o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas farmacéuticas habituales expuestas anteriormente, el compuesto representado por Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro. Las composiciones pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos de la farmacia. En general, tales procedimientos incluyen una etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de forma uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. El producto puede después 55 moldearse convenientemente en la presentación deseada.

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también incluirse en composiciones

farmacéuticas en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos adicionales.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido o gas. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Los ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

Al preparar las composiciones para forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, pueden usarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que pueden usarse vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas son las unidades farmacéuticas orales preferidas por lo que se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden revestirse por técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

Puede prepararse un comprimido que contenga la composición de la presente invención mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingrediente o adyuvantes accesorios. Pueden prepararse comprimidos preparados por compresión comprimiendo, en una máquina adecuada, el principio activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferentemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del principio activo y cada oblea o cápsula preferentemente contiene de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del principio activo.

Por ejemplo, una formulación pretendida para la administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g del agente activo, en compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Las formas farmacéuticas unitarias generalmente contendrán entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2 g del principio activo, normalmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral pueden prepararse como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Puede incluirse un tensioactivo adecuado, tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Además, puede incluirse un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para su uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser de hecho fluida para fácil inyectabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; por lo tanto, preferentemente deberían conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tales como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvo de uso externo o similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden prepararse, usando un compuesto representado por Fórmula I de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante procedimientos de procesamiento convencionales. Por ejemplo, se prepara una crema o pomada mezclando material hidrófilo y agua, junto con de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 10 % en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tenga una consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en la que el vehículo es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales habitualmente usados en la técnica. Los supositorios pueden formarse convenientemente mezclando en primer lugar la composición con el vehículo o los vehículos reblandecidos o fundidos seguido de enfriamiento y moldeo en moldes.

Además, los ingredientes de vehículo anteriormente mencionados, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes de vehículo adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes saporíferos, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares. Además, pueden incluirse otros adyuvantes para hacer a la

formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido. También pueden prepararse composiciones que contengan un compuesto descrito por Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en forma concentrada de polvo o líquido.

5 En general, son útiles niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal por día en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas, o como una alternativa de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día. Por ejemplo, puede tratarse eficazmente inflamación, cáncer, psoriasis, alergia/asma, enfermedad y afecciones del sistema inmune, enfermedad y afecciones del sistema nervioso central (SNC), mediante la administración de aproximadamente 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o como alternativa de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente por día.

Se entiende, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica y gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

15 Ensayos biológicos

La eficacia de los Ejemplos de la invención, compuestos de Fórmula I, como inhibidores de al menos una de las siguientes quinasas, incluyendo pero sin limitación, receptor de factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1R), mTOR, Aurora A, Blk, CHK1, c-RAF, Flt3, Fyn, Lck, MAPK2, ROCK-II, Tie-2, KDR o Fak se demostró y confirmó por ensayos farmacológicos *in vitro*. Los siguientes ensayos y sus procedimientos respectivos pueden llevarse a cabo con los compuestos de acuerdo con la invención. La actividad poseída por los compuestos de Fórmula I puede demostrarse *in vivo*.

Ensayo de tirosina quinasa *in vitro*

La inhibición de IGF-1R de un compuesto de Fórmula I puede mostrarse en un ensayo de tirosina quinasa usando proteína de fusión GST purificada que contiene el dominio quinasa citoplasmático de IGF-1R humano expresado en células Sf9. Este ensayo se lleva a cabo en un volumen final de 90 μ l que contiene 1-100 nM (dependiendo de la actividad específica) en una placa de 96 pocillos Immulon-4 (Thermo Labsystems) revestida previamente con 1 μ g/pocillo de sustrato poli-glu-tyr (relación 4:1) en tampón de quinasa (Hepes 50 mM, pH 7,4, NaCl 125 mM, MgCl₂ 24 mM, MnCl₂ 1 mM, glicerol al 1 %, Na₃VO₄ 200 μ M y DTT 2 mM). La reacción enzimática se inició mediante la adición de ATP a una concentración final de 100 μ M. Después de la incubación a ta durante 30 minutos, las placas se lavaron con solución salina tamponada con imidazol 2 mM con Tween-20 0,02 %. Después la placa se incubó con anticuerpo monoclonal de ratón antifosfotirosina pY-20 conjugado con peroxidasa de rábano rusticano (HRP) (Calbiochem) a 167 ng/ml diluido en solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía albúmina de suero bovino 3 % (BSA), Tween-20 0,5 % y Na₃VO₄ 200 mM durante 2 h a ta. Después de 3 lavados de 250 μ l, se detectó el anticuerpo antifosfotirosina unido mediante incubación con ABTS 100 μ l/pocillo (Kirkegaard & Perry Labs, Inc.) durante 30 minutos a ta. La reacción se detuvo mediante la adición de 100 μ l/pocillo de SDS 1 % y la señal dependiente de fosfotirosina se midió mediante un lector de placas a 405/490 nm.

Los EJEMPLOS mostraron la inhibición de al menos una de las siguientes quinasas, incluyendo pero sin limitación, receptor de factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1R), mTOR, Aurora A, Blk, CHK1, c-RAF, Flt3, Fyn, Lck, MAPK2, ROCK-II, Tie-2, KDR o Fak. Los siguientes EJEMPLOS mostraron eficacia y actividad inhibiendo al menos una de las siguientes quinasas, incluyendo pero sin limitación, receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1R), mTOR, Aurora A, Blk, CHK1, c-RAF, Flt3, Fyn, Lck, MAPK2, o ROCK-II, Tie-2, KDR o Fak en el ensayo bioquímico con valores de CI₅₀ menores de 50 μ M a menores de 50 nM. Preferentemente el valor de CI₅₀ es menor de 5 μ M. Provechosamente, el valor de CI₅₀ es menor de 1 μ M. Más provechosamente, el valor de CI₅₀ es menor de 200 nM. Aún más provechosamente, el valor de CI₅₀ es menor de 100 nM. Aún más provechosamente, el valor de CI₅₀ es menor de 50 nM.

Ensayo de autofosfotirosina basado en células

Se sembraron células NIH 3T3 que expresaban de forma estable IGF-1R humano de longitud completa a 1 x 10⁴ células/pocillo en 0,1 ml de medio esencial mínimo de Dulbecco (DMEM) complementado con suero de ternero fetal 10 % (FCS) por pocillo en placas de 96 pocillos. El Día 2, el medio se reemplaza con medio de privación (DMEM que contiene FCS 0,5 %) durante 2 h y se diluye un compuesto en dimetilsulfóxido 100 % (DMSO), se añade a las células a seis concentraciones finales por duplicado (20, 6,6, 2,2, 0,74, 0,25 y 0,082 μ M), y se incuba a 37 °C durante 2 horas adicionales. Tras la adición de IGF-1 humano recombinante (100 ng/ml) a 37 °C durante 15 minutos, después el medio se retiró y las células se lavaron una vez con PBS (solución salina tamponada con fosfato), después se lisaron con tampón TGH frío (Triton-100 1 %, glicerol 10 %, HEPES 50 mM [pH 7,4]) complementada con NaCl 150 mM, MgCl 1,5 mM, EDTA 1 mM e inhibidores de fosfatasa y proteasa nuevos [leupeptina 10 μ g/ml, aprotinina 25 μ g/ml, fluoruro de fenil metil sulfonilo (PMSF) 1 mM y Na₃VO₄ 200 μ M]. Los lisados celulares se transfirieron a una placa microlite 2 de 96 pocillos (Coming CoStar N° 3922) revestida con anticuerpo de IGF-1R 10 ng/pocillo (Calbiochem, Cat N° GR31L) y se incubó a 4 °C durante una noche. Después de lavar con tampón TGH, la

placa se incubó con anticuerpo monoclonal de ratón antifosfotirosina pY-20 conjugado con peroxidasa de rábano rusticano (HRP) durante 2 horas a ta. Después se detectó la autofosfotirosina mediante adición de Sustrato de Sensibilidad Máxima Femto ELISA Super Signal (Pierce) y se leyó la quimioluminiscencia en un Contador de Multimarcador Wallac Victor² 1420. Las curvas de CI_{50} de los compuestos se representaron usando un programa ExcelFit.

Ensayo bioquímico para inhibición de la actividad de mTOR:

Se determinó la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad quinasa de mTOR en una ensayo de quinasa de inmunoprecipitación (IP) *in vitro* usando 4E-BP1 recombinante como un sustrato. El ensayo determina la capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación de 4E-BP1, un sustrato fisiológico bien conocido de mTOR. El complejo de mTOR de inmunocaptura de células HeLa se incuba con diversas concentraciones de compuestos y 4E-BP1 marcado con His en tampón de ensayo de quinasa antes de la adición de ATP para iniciar la reacción a TA. La reacción se detiene después de 30 minutos y el 4E-BP1 marcado con His fosforilado se captura en una placa de quelado de níquel durante una noche a 4 °C. El contenido de fosfotreonina de 4E-BP1 se mide después usando anticuerpo primario de fosfo-4E-BP1 (T37/46) y anticuerpo secundario conjugado con HRP anti IgG de conejo correspondiente. El anticuerpo secundario tiene una enzima indicadora (por ejemplo peroxidasa de rábano rusticano, HRP) unida covalentemente, de modo que pueda determinarse la unión del anticuerpo primario con 4E-BP1 fosforilado de forma cuantitativa, lo que es igual a la cantidad de anticuerpo secundario unido a él. La cantidad de anticuerpo secundario puede determinarse mediante incubación con un sustrato de HRP apropiado.

Los reactivos de reserva usados son los siguientes:

Tampón de lisis celular:

HEPES 40 mM, pH 7,5 que contienen NaCl 120 mM, EDTA 1 mM, pirofosfato sódico 10 mM, β -glicerofosfato 10 mM, fluoruro sódico 50 mM, vanadato sódico 1,5 mM y CHAPS 0,3 %.

Inhibidores de proteasa sin EDTA mini completos (Roche, N° de catálogo 11 836 170 001)

Microgránulos celulares de HeLa (Paragon Bioservices)

Placas revestidas con proteína G para inmunoprecipitación (Pierce, N° de catálogo 15131)

Anticuerpo N-19 de mTOR (también conocido como FRAP) (Santa Cruz Biotechnology, N° de catálogo sc-1549)

Tampón de Lavado IP:

HEPES 50 mM, pH 7,5 que contiene NaCl 150 mM

Tampón de quinasa:

HEPES 20 mM, pH 7,5 que contiene $MgCl_2$ 10 mM, $MnCl_2$ 4 mM, b-mercaptoetanol 10 mM y vanadato sódico 200 μ M. Se prepara nuevo para el ensayo.

4E-BP1 recombinante (también conocido como PHAS I) (Calbiochem, N° de catálogo 516675)

Reserva de 4E-BP1 diluido (1 mg/ml) 120 veces en tampón de ensayo quinasa para obtener una concentración de 0,25 μ g/pocillo en 30 μ l.

Solución de ATP

Preparar reserva de ATP 330 μ M en tampón de quinasa

Placa de quelado de Ni (Pierce, N° de catálogo 15242)

Tampón de dilución de anticuerpos:

TBST que contiene leche desnatada al 5 %.

Anticuerpo de fosfo-4E-BP1 (T37/46):

Dilución 1:1000 de anticuerpo de fosfo-4E-BP1 (T37/46) (Cell Signaling Technology, N° de catálogo 9459) en tampón de dilución de anticuerpos.

IgG de asno anticonejo, conjugado con HRP

Dilución 1:10.000 de IgG anti conejo conjugado con HRP (GE Healthcare, N° de Catálogo NA934) en tampón de dilución de anticuerpos.

Sustrato de HRP:

Reactivos quimioluminiscentes (Pierce, Nº de catálogo 37074)

Protocolo de ensayo:

5 Se preparó lisado de células HeLa en bloque homogeneizando 25 g de microgránulos celulares en 60 ml en tampón de lisis celular y centrifugando después a 12.000 rpm durante 30 minutos. El sobrenadante transparente se transfirió a un tubo nuevo, se separó en alícuotas, se congeló rápidamente y se almacenó a -80 °C hasta su uso.

10 La placa de 96 pocillos revestida con proteína G se lava una vez con tampón de lisis y se añaden 50 µl de anticuerpo de mTOR diluido a cada pocillo, y se incuba a TA durante 30-60 minutos. Después, se añaden 50 µg del lisado de células HeLa a cada pocillo en 50 µl de tampón de lisis y se incuba a 4 °C en una habitación fría en un agitador durante 2-3 horas. El lisado se retiró y la placa se lavó con 100 µl de tampón de lisis completo 3 veces. La placa se lavó 2 veces más con 100 µl de tampón de lavado altamente salino. Se añade 4E-BP1 diluido (sustrato) a cada pocillo en 30 µl. Los compuestos se añadieron a diversas concentraciones en 5 µl a cada pocillo, las concentraciones del fármaco variaron de 30 µM a 0,1 nM. La concentración de DMSO final fue del 1 %. Se añadió solo DMSO a pocillos de control positivos. Para pocillos de control negativos, no se añadió solución de ATP sino que se añadieron en su lugar 15 µl de tampón de quinasa, la reacción se inició mediante la adición de ATP en 15 µl a una concentración final de 100 µM al resto de los pocillos excepto los pocillos de control negativo. La reacción se llevó a cabo durante 30 minutos a TA. Después se transfirieron 45 µl de la mezcla de reacción a placa de quelado de Ni y se incubó durante una noche a 4 °C. La placa se lavó una vez con tampón de dilución de anticuerpos y se añadieron 50 µl de anticuerpo de fosfo-4E-BP1 diluido a cada pocillo, y se incubó a TA durante 1 hora. Después la placa se lavó 4 veces con TBST y se añadieron 50 µl de anticuerpo secundario anticonejo diluido a cada placa y se incubó a TA durante 1 hora. La placa se lavó 4 veces con 100 µl de TBST. A cada pocillo, se añadieron 50 µl de reactivo quimioluminiscente Femto de Pierce y la quimioluminiscencia se midió usando una máquina victor.

25 La comparación de las señales de ensayo obtenidas en presencia del compuesto con las de los controles positivo y negativo, permite que se determine el grado de inhibición de fosforilación de fosfo-4E-BP1 sobre un intervalo de concentraciones de compuesto. Estos valores de inhibición se ajustaron a una curva de inhibición de respuesta a dosis sigmoidea para determinar los valores de CI_{50} (es decir la concentración del compuesto que inhibe fosforilación de 4E-BP1 en 50 %).

30 Los EJEMPLOS preferidos mostraron inhibición de al menos una de las siguientes quinastas, incluyendo pero sin limitación, receptor de factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1R), mTOR, Aurora A, Blk, CHK1, c-RAF, Flt3, Fyn, Lck, MAPK2, ROCK-II, Tie-2, KDR o Fak en un ensayo basado en células. Por ejemplo, algunos EJEMPLOS de la presente invención inhiben la fosforilación de 4E-BP1 por mTOR humano inmunocapturado como se determinó en el ensayo anterior con valores de CI_{50} entre 0,001 µM y 11,00 µM.

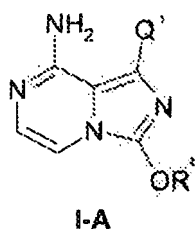
Experimentos

35 Los Esquemas 1-17 que se muestran más adelante, así como los procedimientos experimentales que se indican a continuación, muestran cómo sintetizar compuestos de esta invención y usan las siguientes abreviaturas: Me para metilo, Et para etilo, ⁱPr o ^tPr para isopropilo, n-Bu para n-butilo, t-Bu para terc-butilo, Ac para acetilo, Ph para fenilo, 4Cl-Ph o (4Cl)Ph para 4-clorofenilo, 4Me-Ph o (4Me)Ph para 4-metil-fenilo, (p-CH₃O)Ph para p-metoxifenilo, (p-NO₂)Ph para p-nitrofenilo, 4Br-Ph o (4Br)Ph para 4-bromofenilo, 2-CF₃-Ph o (2CF₃)Ph para 2-trifluorometilfenilo, DMAP para 4-(dimetilamino)piridina, DCC para 1,3-diciclohexilcarbodiimida, EDC para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBt para 1-hidroxibenzotriazol, HOAt para 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, CDI para 1,1'-carbonildiimidazol, NMO para N-óxido de 4-metilmorfolina, DEAD para azodicarboxilato de dietilo, DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo, DBAD para azodicarboxilato de di-terc-butilo, HPFC para cromatografía ultrarrápida de alto rendimiento, ta para temperatura ambiente, min para minuto, h para hora, Bn para bencilo, DMF para N,N-dimetilformamida, DMA para N,N-dimetilacetamida, NMP para N-metilpirolidinona, DCE para 1,2-dicloroetano, K₂CO₃ para carbonato potásico, Cs₂CO₃ para carbonato de cesio, Ag₂CO₃ para carbonato de plata, NaH para hidruro sódico.

Por consiguiente, los siguientes son compuestos que son útiles como intermedios en la formación de Ejemplos inhibidores de quinasa.

50 Los compuestos de Fórmula I de esta invención y los intermedios usados en la síntesis de los compuestos de esta invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos.

El compuesto de Fórmula I-A es equivalente al compuesto de Fórmula I, en la que $R^1 = OR^4$; X_1 y $X_2 = CH$, X_3 y $X_5 = N$, y X_4 , X_6 y $X_7 = C$:

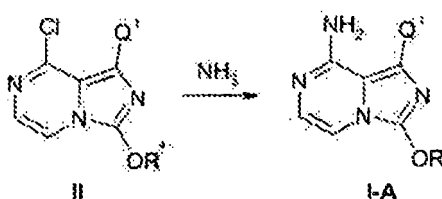


Se usó el Procedimiento A al preparar compuestos de Fórmula I-A como se muestra a continuación en el Esquema 1:

Procedimiento A:

5

Esquema 1



en el que Q¹ y R⁴ son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I.

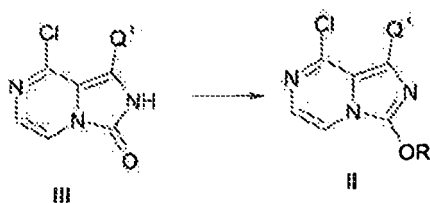
En una preparación típica de compuestos de Fórmula I-A, el compuesto de Fórmula II se hizo reaccionar con amoníaco en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados, tales como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue isopropanol. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre -78 °C y 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 80 °C y aproximadamente 120 °C. El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se preferentemente usaron cantidades equimolares de reactantes, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores.

10
15

Los compuestos de Fórmula II del Esquema 1 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 2,

20

Esquema 2



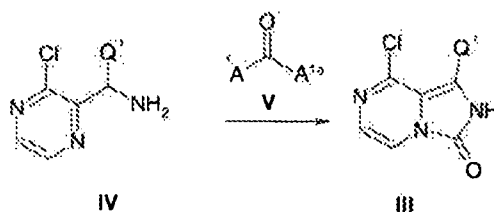
en el que Q¹ y R⁴ se han definido previamente para el compuesto de Fórmula I.

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula II, un intermedio de Fórmula III se trató con un haluro de alquilo y una base adecuada en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, DMF, DMA, NMP, acetona, alcoholes, tales como etanol (EtOH), éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), alcanos, tales como hexano, y también benceno, disolventes halogenados, tales como cloruro de metileno (CH₂Cl₂), DCE y cloroformo (CHCl₃). Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes. El disolvente preferido era etanol. Las bases adecuadas incluían, pero sin limitación, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Ag₂CO₃ y NaH. La base preferida fue Ag₂CO₃. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre ta y aproximadamente 70 °C. El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se preferentemente usaron cantidades equimolares de reactantes, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores.

25
30

35 Los compuestos de Fórmula III del Esquema 2, se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 3:

Esquema 3

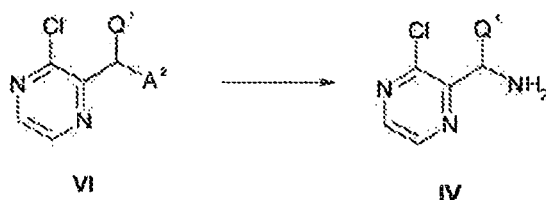


en el que Q^1 se ha definido previamente para el compuesto de Fórmula I; cada uno de A^1 y A^{1a} es independientemente igual a un grupo saliente adecuado, tal como cloro, imidazol, triazol o *p*-NO₂-fenol.

- 5 En una preparación típica de un compuesto de Fórmula III, un compuesto de Fórmula IV y un compuesto de Fórmula V, en la que el compuesto V es igual a, pero sin limitación, fosgeno, trifosgeno, *N,N'*-carbonildiimidazol, o cloroformiato de 4-nitrofenilo, y similares, se hicieron reaccionar en un disolvente adecuado y una base adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados, tales como cloroformo o cloruro de metileno. Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue THF. Las bases adecuadas para su uso en el procedimiento incluían, pero sin limitación, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, sin embargo, la base deseado fue *N,N*-diisopropiletilamina. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre 0 °C y 80 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 40 °C y 80 °C. El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se preferentemente usaron cantidades equimolares de reactantes, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula IV, del Esquema 3, se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 4:

Esquema 4

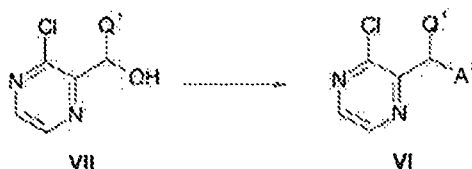


- 20 en el que Q^1 es como se ha definido previamente para el compuesto de Fórmula I y $A^2 =$ ftalimido, N₃, N(Boc)₂ y similares.

- 25 En una preparación típica, de un compuesto de Fórmula IV, un compuesto de Fórmula VI se hace reaccionar en condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado. Cuando $A^2 =$ ftalimido, las condiciones adecuadas incluyen el tratamiento del compuesto de Fórmula VI con hidrazina en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados, tales como cloroformo o cloruro de metileno; disolventes alcohólicos, tales como metanol y etanol. Si se desea, pueden usarse mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue etanol. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 80 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 22 °C y 40 °C. El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se preferentemente usaron cantidades equimolares de reactantes, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores.

- 35 Los compuestos de Fórmula VI, del Esquema 4, se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 5:

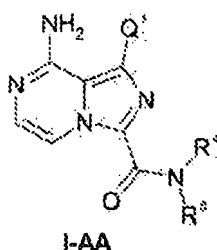
Esquema 5



en el que Q^1 es como se ha definido previamente para el compuesto de Fórmula I y $A^2 =$ ftalimido, N_3 , $N(\text{Boc})_2$ y similares.

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula VI (en la que $A^2 =$ ftalimido), un compuesto de Fórmula VII se hizo reaccionar con una ftalimida con condiciones de Mitsunobu típicas en un disolvente adecuado en presencia de los reactantes adecuados. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo (CH_3CN); disolventes clorados, tales como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo (CHCl_3). Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue THF. Los reactantes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, trifenilfosfina, tributilfosfina, y similares, y un azodicarboxilato (DIAL, DEAD, DBAD). Preferentemente, los reactantes deseados fueron trifenilfosfina y DIAD. El procedimiento anterior puede realizarse a temperaturas entre aproximadamente -58°C y aproximadamente 100°C . Preferentemente, la reacción se realizó a 22°C . El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se preferentemente usaron cantidades equimolares de reactantes, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores. Generalmente, se usó un equivalente de trifenilfosfina, DIAD y ftalimida por equivalente de compuesto de Fórmula VII. Los compuestos de Fórmula VII se prepararon de acuerdo con procedimientos conocidos (Ple, N.; y col. *Tetrahedron*, 1998, 54, 9701-9710) a partir de aldehídos $Q^1\text{-CHO}$. Además, el compuesto de Fórmula VII puede hacerse reaccionar con Ts_2O , Ms_2O , Tf_2O , TsCl , MsCl o SOCl_2 , en los que el grupo hidroxilo se convierte en un grupo saliente, tal como su tosilato, mesilato, triflato o halógeno respectivo, tal como cloro, y posteriormente se hizo reaccionar con un equivalente amina, tal como $\text{NH}(\text{Boc})_2$, ftalimida o azida. La conversión de los equivalentes amina en el grupo amino libre puede conseguirse mediante procedimientos conocidos, tales como mediante tratamiento en condiciones ácidas ($\text{NH}(\text{Boc})_2$), con hidrazina (ftalimida) como se muestra en el Esquema 5, o con trifenilfosfina/agua o hidrógeno en presencia de un catalizador de metal, tal como Pd/C (azida) proporcionará la amina deseada como se muestra en el Esquema 4.

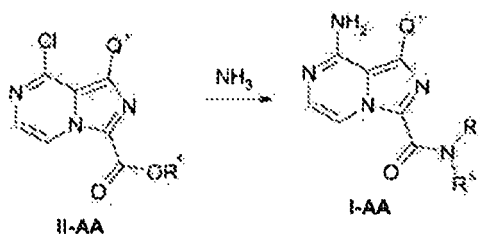
El compuesto de Fórmula I-AA es equivalente al compuesto de Fórmula I, en la que $R^1 = \text{CONR}^4\text{R}^5$; X_1 y $X_2 = \text{CH}$, X_3 y $X_5 = \text{N}$, y X_4 , X_6 y $X_7 = \text{C}$:



El Procedimiento B se usó al preparar los compuestos de Fórmula I-AA como se muestra a continuación en el Esquema 6:

Procedimiento B:

Esquema 6



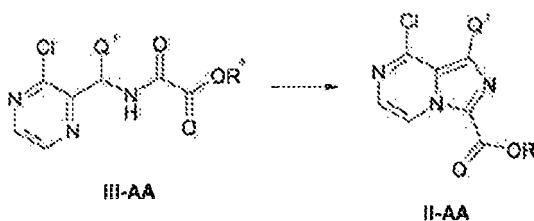
en el que Q^1 es como se ha definido previamente para el compuesto de Fórmula I y NR^4R^5 equivalente a NH_2 .

En una preparación típica de compuestos de Fórmula I-AA, el compuesto de Fórmula II-AA se hizo reaccionar con amoníaco en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados, tales como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo (CHCl_3). Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, los disolventes preferidos fueron isopropanol y una mezcla de THF e isopropanol. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 120°C . Preferentemente, la reacción se realizó entre 80°C y aproximadamente 120°C . El procedimiento anterior

para producir los compuestos de la presente invención se realizó preferentemente en un recipiente de reacción cerrado herméticamente, tal como, pero sin limitación, un recipiente de reacción de pared fina o una bomba Parr de acero inoxidable. Preferentemente, se usó una cantidad en exceso del reactante, amoniaco. Pueden prepararse compuestos de Fórmula I-AA, en la que NR^4R^5 no equivalente a NH_2 , como se indica a continuación: 1) cuando R^4 del compuesto de fórmula II-AA es equivalente a un grupo voluminoso, tal como terc-butilo, en primer lugar los compuestos de fórmula II-AA pueden someterse a condiciones de aminólisis seguido de desprotección de éster terc-butílico para proporcionar $\text{R}^4 = \text{H}$, seguido de condiciones de acoplamiento de amida típicas; 2) cuando R^4 del compuesto de fórmula II-AA es equivalente a un grupo metilo o etilo, en primer lugar los compuestos de fórmula II-AA pueden someterse a condiciones de amidación de Weinreb típicas ($\text{Al}(\text{Me})_3$ y HNR^3R^4) seguido de condiciones de aminólisis; 3) cuando R^4 del compuesto de fórmula II-AA es equivalente a un grupo alquilo, en primer lugar los compuestos de fórmula II-AA pueden someterse a condiciones de saponificación adecuadas para proporcionar el ácido carboxílico ($\text{R}^4 = \text{H}$), seguido de condiciones de acoplamiento de amida típicas, y condiciones de aminólisis.

Los compuestos de Fórmula II-AA del Esquema 6 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 7.

Esquema 7



15

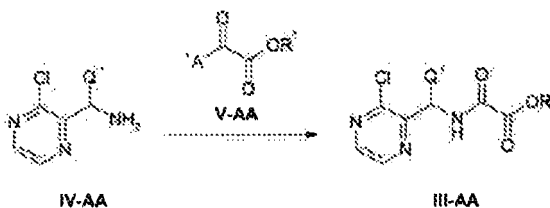
en el que Q^1 y R^4 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I.

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula II-AA, un intermedio de Fórmula III-AA se trató con condiciones de ciclación adecuadas, incluyendo, pero sin limitación, POCl_3 en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glicina, y similares; acetonitrilo; y disolventes clorados, tales como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo (CHCl_3). Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes o no se usó ningún disolvente. Los disolventes preferidos incluían cloruro de metileno y acetonitrilo. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78°C y aproximadamente $1,20^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se realizó entre 20°C y aproximadamente 95°C . El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se preferentemente usaron cantidades equimolares de reactantes, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores.

25

Los compuestos de Fórmula III-AA del Esquema 7 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 8:

Esquema 8



30

en el que Q^1 y R^4 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I y $\text{A}^1 = \text{OH}$, alcoxi, o un grupo saliente tal como cloro o imidazol.

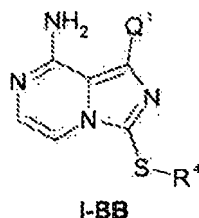
En una preparación típica, de un compuesto de Fórmula III-AA, se hicieron reaccionar un compuesto de Fórmula IV-AA y el compuesto de Fórmula V-AA en condiciones de acoplamiento de amida adecuadas. Las condiciones adecuadas incluyen, pero sin limitación, tratar los compuestos de Fórmula IV-AA y V-AA (en las que $\text{A}^1 = \text{OH}$) con reactivos de acoplamiento, tales como DCC o EDC junto con DMAP, HOBt, HOAt y similares. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glicina, y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados, tales como cloroformo o cloruro de metileno. Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, los disolventes preferidos fueron cloruro de metileno y DMF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 80°C . Preferentemente, la reacción se realizó a aproximadamente la ta. El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones

35

40

superiores o inferiores. Sustancialmente, se preferentemente usaron cantidades equimolares de reactantes, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores. Como alternativa, los compuestos de Fórmula IV-AA y V-AA (en las que $A^1 = Cl$) se hicieron con bases, tales como trietilamina o etildiisopropilamina, y similares, junto con DMAP y similares. Los disolventes adecuados para su uso en este procedimiento incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados, tales como cloroformo o cloruro de metileno. Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue cloruro de metileno. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $40\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se realizó entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$. El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los compuestos de Fórmula IV-AA y V-AA, (en las que $A^1 = Cl$) y cantidades base y subestequiométricas de DMAP, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, pueden encontrarse otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de un compuesto de Fórmula IV-AA en un compuesto de Fórmula III-AA en Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2^a ed.; Wiley and Sons: Nueva York, 1999, págs. 1941-1949.

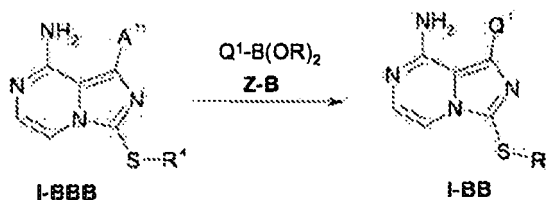
El compuesto de Fórmula I-BB es equivalente al compuesto de Fórmula I, en la que $R^1 = SR^4$; X_1 y $X_2 = CH$, X_3 y $X_5 = N$, y X_4 , X_6 y $X_7 = C$:



El Procedimiento C se usó al preparar los compuestos de Fórmula I-BB como se muestra a continuación en el Esquema 9:

Procedimiento C:

Esquema 9



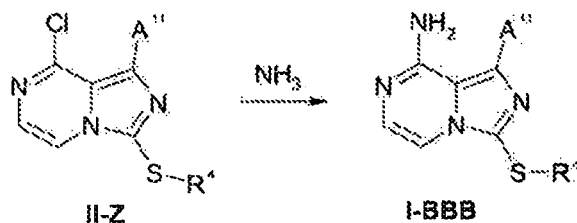
en el que Q^1 y R^4 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I, $A^{11} = \text{halógeno}$, tal como Cl, Br o I, y $B(OR)_2 = \text{ácido/éster borónico adecuado}$.

En una preparación típica de compuestos de Fórmula I-BB, el compuesto de Fórmula I-BBB se hizo reaccionar con un ácido/éster borónico adecuado ($Q^1\text{-B(OR)}_2$) en un disolvente adecuado a través de procedimientos de acoplamiento de Suzuki típicos. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glima, dioxano, dimetoxietano, y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados, tales como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo (CHCl_3). Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue dimetoxietano/agua. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se realizó entre $60\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $100\text{ }^\circ\text{C}$. El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactantes, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores.

Un experto en la técnica apreciará que pueden aplicarse procedimientos alternativos para preparar los compuestos de Fórmula I-BB a partir de I-BBB. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I-BBB puede hacerse reaccionar con un reactivo de organoestaño adecuado $Q^1\text{-SnBu}_3$ o similar, en un disolvente adecuado a través de procedimientos de acoplamiento de Stille típicos.

Los compuestos de Fórmula I-BBB del **Esquema 9** se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 10.

Esquema 10

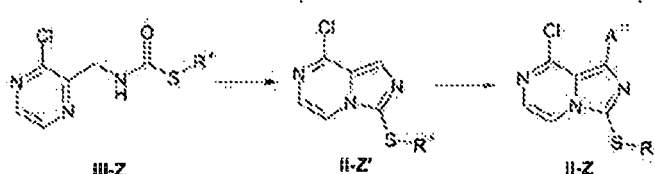


en el que R⁴ es como se ha definido previamente para el compuesto de Fórmula I y A¹¹ = halógeno, tal como Cl, Br o I.

- 5 En una preparación típica de compuestos de Fórmula I-BBB, el compuesto de Fórmula II-Z se hizo reaccionar con amoníaco en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados, tales como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, los disolventes preferidos fueron isopropanol y una mezcla de THF e isopropanol. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 80 °C y aproximadamente 120 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó preferentemente en un recipiente de reacción cerrado herméticamente, tal como, pero sin limitación, un recipiente de reacción de pared fina o una bomba Parr de acero inoxidable. Preferentemente, se usó una cantidad en exceso del reactante, amoníaco.

Los compuestos de Fórmula II-Z del **Esquema 10** se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 11.

Esquema 11



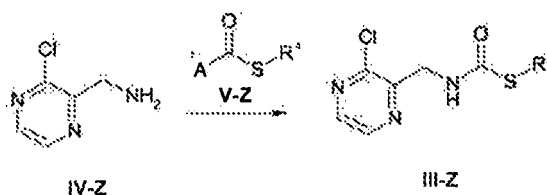
- 20 en el que R⁴ es como se ha definido previamente para el compuesto de Fórmula I y A¹¹ = halógeno, tal como Cl, Br o I.

- En una preparación típica de un compuesto de Fórmula II-Z, el intermedio I II-Z se convirtió en el compuesto de Fórmula II-Z'. El intermedio de Fórmula III-Z se trató con POCl₃ en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; acetonitrilo; y disolventes clorados, tales como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes. Los disolventes preferidos incluían cloruro de metileno y acetonitrilo. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 20 °C y aproximadamente 95°C. El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactantes, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores. En la conversión del compuesto de Fórmula II-Z' a II-Z, se usaron agentes de halogenación adecuados, tales como, pero sin limitación, Br₂, I₂, Cl₂, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida. El agente de halogenación preferido fue N-yodosuccinimida. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados, tales como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue DMF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 40 °C y aproximadamente 75°C. El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactantes, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula III-Z del **Esquema 11** se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema

12:

Esquema 12



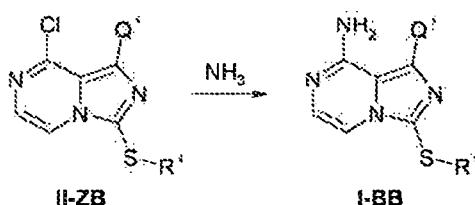
5 en el que R^4 es como se ha definido previamente para el compuesto de Fórmula I y A^1 = un grupo saliente, tal como cloro.

En una preparación típica del compuesto de Fórmula III-Z, un compuesto de Fórmula IV-Z y el compuesto de Fórmula V-Z se hicieron reaccionar en condiciones de acoplamiento de amida adecuadas. Los compuestos de Fórmula IV-Z y V-Z (en las que $A^1 = Cl$) se hicieron reaccionar con bases, tales como trietilamina o etildiisopropilamina, y similares, junto con DMAP y similares. Los disolventes adecuados para su uso en este procedimiento incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glicina, y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados, tales como cloroformo o cloruro de metileno. Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue cloruro de metileno. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $40\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se realizó entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$. El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de compuestos de Fórmula IV-Z y V-Z (en las que $A^1 = Cl$) y cantidades base y subestequiométricas de DMAP, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores. La síntesis de los compuestos de Fórmula IV-Z y Z-B se ha desvelado previamente en el documento WO2005/097800A1.

20 Además del Procedimiento C, los compuestos de Fórmula I-BB pueden prepararse de acuerdo con el Procedimiento D. El Procedimiento D se usó al preparar los compuestos de Fórmula I-BB como se muestra a continuación en el Esquema 13:

Procedimiento D:

Esquema 13

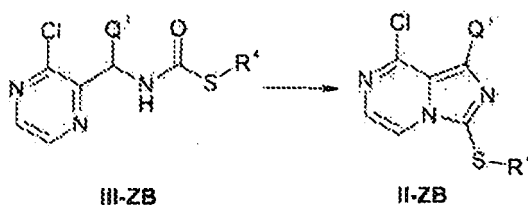


25 en el que Q^1 y R^4 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I.

En una preparación típica de compuestos de Fórmula I-BB, el compuesto de Fórmula II-ZB se hizo reaccionar con amoníaco en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glicina, y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados, tales como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo (CHCl_3). Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue isopropanol. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se realizó entre $80\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó preferentemente en un recipiente de reacción cerrado herméticamente, tal como, pero sin limitación, un recipiente de reacción de pared fina o una bomba Parr de acero inoxidable. Preferentemente, se usó una cantidad en exceso del reactante, amoníaco.

Los compuestos de Fórmula II-ZB del Esquema 13 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 14.

Esquema 14

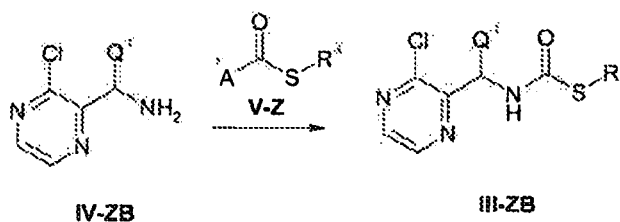


en el que Q¹ y R⁴ son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I.

5 En una preparación típica de un compuesto de Fórmula II-ZB, el intermedio III-ZB se trató con POCl₃ en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; acetonitrilo; y disolventes clorados, tales como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes. Los disolventes preferidos incluían cloruro de metileno y acetonitrilo. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. 10 Preferentemente, la reacción se realizó entre 20 °C y aproximadamente 95°C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó preferentemente a aproximadamente presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactantes, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores.

15 Los compuestos de Fórmula III-ZB del Esquema 14 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 15:

Esquema 15

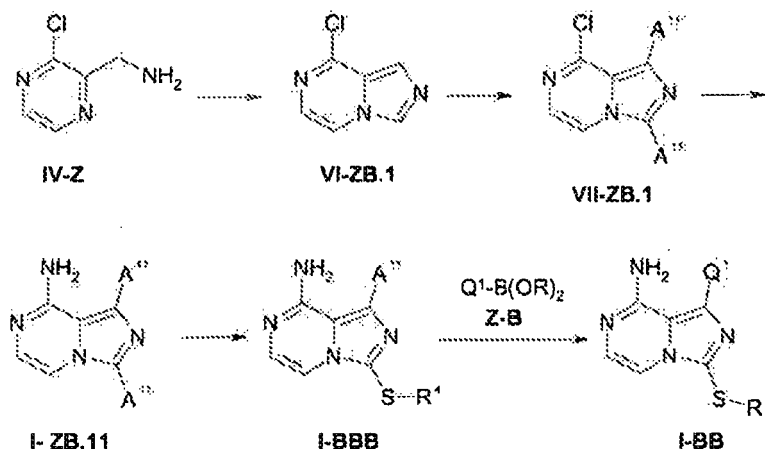


20 en el que Q¹ y R⁴ son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I y A¹ = un grupo saliente, tal como cloro.

25 En una preparación típica, de un compuesto de Fórmula III-ZB, un compuesto de Fórmula IV-ZB y el compuesto de Fórmula V-Z se hicieron reaccionar en condiciones de acoplamiento de amida adecuadas. Los compuestos de Fórmula IV-ZB y V-Z (en las que A¹ = Cl) se hicieron reaccionar con bases, tales como trietilamina o etildisopropilamina, y similares, junto con DMAP y similares. Los disolventes adecuados para su uso en este procedimiento incluían, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados, tales como cloroformo o cloruro de metileno. Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue cloruro de metileno. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente 40 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 0 °C y 25°C. El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de compuestos de Fórmula IV-ZB y V-Z (en las que A¹ = Cl) y cantidades base y subestequiométricas de DMAP, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores. La síntesis de los compuestos de Fórmula IV-ZB se ha desvelado previamente en los documentos WO2005/037836 y WO 35 2005/097800A1.

Los compuestos de Fórmula I-ZB.11 y I-BBB se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 16:

Esquema 16

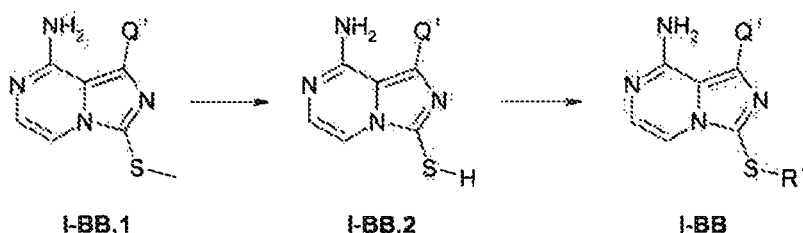


en el que R^4 es como se ha definido previamente para el compuesto de Fórmula I, A^{11} = halógeno, tal como Cl, Br o I, y $B(OR)_2$ = ácido/éster borónico adecuado.

- 5 En una preparación típica del compuesto VI-ZB.1, el compuesto IV-Z se trató con un ácido o cloruro de ácido en condiciones de acoplamiento de amida adecuadas para proporcionar la amida respectiva, que al tratarse con $POCl_3$, experimentó ciclación. Las condiciones de acoplamiento de amida adecuadas se han descrito previamente en el presente documento en el Esquema 8 y el Esquema 7. Las condiciones de ciclación para proporcionar la imidazopiridina deseada se han descrito previamente en el Esquema 7. En una preparación típica del compuesto VII-ZB.1, el compuesto de fórmula VI-ZB.1 se trató con un agente de halogenación adecuado, tal como, pero sin limitación, NBS, en un disolvente adecuado, tal como, pero sin limitación, DMF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactivos, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores. En una preparación típica del compuesto I-ZB.11, el compuesto de fórmula VII-ZB.1 se trató en condiciones de aminólisis típicas, como se ha descrito previamente en el Esquema 1. En una preparación típica del compuesto I-BBB, el compuesto de fórmula I-ZB.11 se trató con HSR^4 en un disolvente adecuado y en condiciones de reacción adecuadas. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluían, pero sin limitación, DMF, DMA, NMP, acetona, alcoholes, tales como etanol (EtOH), éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), alcanos, tales como hexano, y también benceno, disolventes halogenados, tales como cloruro de metileno (CH_2Cl_2), DCE y cloroformo ($CHCl_3$). Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes. El disolvente preferido era DMF. Las bases adecuadas incluían, pero sin limitación, K_2CO_3 , CS_2CO_3 , Ag_2CO_3 , y NaH. La base preferida fue NaH. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 0 y aproximadamente 70 °C. El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactivos, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula I-BB2 y I-BB se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 17 (en el que el compuesto I-BB.1 y I-BB.2 son los compuestos Fórmula I-BB, en la que R^4 = Me y H, respectivamente):

Esquema 17



en el que Q^1 y R^4 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I.

- En una preparación típica de un compuesto de Fórmula I-BB, un intermedio de Fórmula I-BB.1 se trató con un ácido tal como, pero sin limitación, HBr, HCl, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fosfórico, y similares, o más

preferentemente, una combinación de ácidos, tales como HBr y ácido acético para proporcionar el compuesto I-BB.2. Después, el compuesto I-BB.2 se trató con un haluro de alquilo (R^4-A^{11}) en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyen, pero sin limitación, DMF, DMA, NMP, acetona, alcoholes, tales como etanol (EtOH), éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), alcanos, tales como hexano, y también benceno, disolventes halogenados, tales como cloruro de metileno (CH_2Cl_2), DCE y cloroformo ($CHCl_3$). Cuando se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes. Las bases adecuadas incluían, pero sin limitación, DIEA, K_2CO_3 , CS_2CO_3 , Ag_2CO_3 , y NaH. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$. El procedimiento anterior para producir compuestos de la presente invención se realizó preferentemente aproximadamente a presión atmosférica, aunque, cuando se deseó, se usaron presiones superiores o inferiores. Sustancialmente, se preferentemente usaron cantidades equimolares de reactantes, aunque, cuando se deseó, se usaron cantidades superiores o inferiores.

Appreciarán los expertos en la técnica que en algunas situaciones, un sustituyente que es idéntico o que tiene la misma reactividad con respecto a un grupo funcional que se ha modificado en uno de los procedimientos anteriores, tendrá que someterse a protección seguido de desprotección para proporcionar el producto deseado y evitar reacciones secundarias no deseadas. Como alternativa, puede emplearse otro de los procedimientos descritos dentro de esta invención con el fin de evitar la competición de grupos funcionales. Los ejemplos de grupos protectores adecuados y procedimientos para su adición y eliminación pueden encontrarse en la siguiente referencia: "Protective Groups in Organic Syntheses", T. W. Green y P. G. M. Wutz, John Wiley and Sons, 1989.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la presente invención.

Información Experimental General:

Todos los puntos de fusión se determinaron con un aparato Mel-Temp II y están sin corregir. Se usaron disolventes anhidros disponibles en el mercado y los disolventes para su uso en HPLC sin purificación adicional. Los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C se registraron con instrumentos Varian o Bruker (400 MHz para ^1H , 100,6 MHz para ^{13}C) a temperatura ambiente con TMS o el pico de disolvente residual como patrones internos. Las posiciones lineales o multipletes se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se dan como valores absolutos en Hertzios, mientras que las multiplicidades en los espectros de RMN ^1H se abrevian como se indica a continuación: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), quint. (quintuplete), m (multiplete), m_c (multiplete centrado), a (ancho), AA'BB'. Las multiplicidades de señal en los espectros de RMN ^{13}C se determinaron usando la secuencia de impulsos DEPT135 y se abrevian como se indica a continuación: + (CH o CH_3), $-(CH_2)$, C_{cuart} (C). El análisis por CL/EM se realizó usando un automuestreador Gilson 215 y un autoinyector Gilson 819 fijado a un espectrómetro de masas Hewlett Packard HP1100 y un espectrómetro de masas MicromassZQ (también denominado como "OpenLynx"), o un espectrómetro de masas Hewlett Packard HP1050 y un espectrómetro de masas Micromass Platform II. Ambas configuraciones usaron columnas XTERRA MS C18 $5\ \mu$ 4,6 x 50 mm con detección a 254 nm y ionización por electronebulización en modo positivo. Para una purificación dirigida a masas (MDP), se usó un sistema Waters/Micromass.

Condiciones de HPLC Analíticas:

A menos que se indique otra cosa, todos los análisis por HPLC se realizaron en un sistema Micromass con una columna XTERRA MS C18 $5\ \mu$ 4,6 x 50 mm y detección a 254 nm. La Tabla A que se muestra a continuación enumera la fase móvil, el caudal y la presión.

Tabla A

| Tiempo (min) | % de CH_3CN | HCOOH al 0,01 % en H_2O % | Flujo (ml/min) | Presión (MPa (psi)) |
|--------------|---------------|-----------------------------|----------------|---------------------|
| 0,00 | 5 | 95 | 1,3 | 2,76 (400) |
| 4,00 | 100 | 0 | 1,3 | 2,76 (400) |
| 5,50 | 100 | 0 | 1,3 | 2,76 (400) |
| 6,00 | 5 | 95 | 1,3 | 2,76 (400) |
| 7,00 | 5 | 95 | 1,3 | 2,76 (400) |

Condiciones de HPLC Semipreparativa:

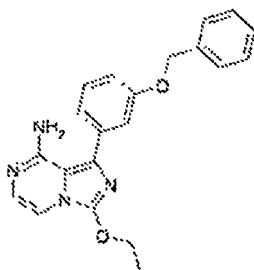
Cuando se indicaron como "purificado por HPLC Gilson", los compuestos de interés se purificaron mediante una estación de trabajo de HPLC preparativa/semipreparativa Gilson con una columna Phenomenex Luna $5\ \mu$ C18 (2) 60 x 21 20 mm $5\ \mu$ y manipulador de líquidos Gilson 215 (módulo manométrico 806, mezclador dinámico 811C,

detección a 254 nm). La Tabla B enumera el gradiente, el caudal, el tiempo y la presión.

Tabla B

| Tiempo (min) | % de CH ₃ CN | HCOOH al 0,01 % en H ₂ O % | Flujo (ml/min) | Presión (MPa (psi)) |
|--------------|-------------------------|---------------------------------------|----------------|---------------------|
| 0,00 | 5 | 95 | 15 | 6,89 (1000) |
| 15,00 | 60 | 40 | 15 | 6,89 (1000) |
| 15,10 | 100 | 0 | 15 | 6,89 (1000) |
| 19,00 | 100 | 0 | 15 | 6,89 (1000) |
| 20,00 | 5 | 95 | 15 | 6,89 (1000) |

Ejemplo 1: 1-(3-Benciloxi-fenil)-3-etoxi-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

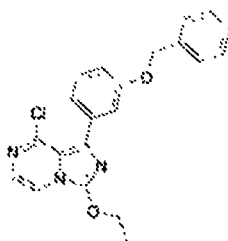


5

Una solución de 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-etoxi-imidazo[1,5-a]pirazina (20,0 mg, 0,05 mmol) en *i*-PrOH (5 ml) se saturó con NH₃; a -20 °C y calentó en un recipiente a presión Parr a 110 °C durante 72 h. La reacción se concentró al vacío, se repartió entre DCM y H₂O y se separó. La fase acuosa se lavó con DCM (3 x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con EtOAc al 2 % en DCM], produciendo el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 4,58 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,26-7,43 (m, 7H); EM (EN⁺): *m/z* = 361,19 (100) [MH⁺], HPLC: *t_R* = 2,36 min (MicromassZQ, polar_5 min).

10

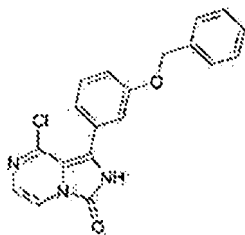
15 a) 1-(3-Benciloxi-fenil)-8-cloro-3-etoxi-imidazo[1,5-a]pirazina:



Una solución de 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-2H-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ona (50,0 mg, 0,14 mmol) y carbonato de plata (85 mg, 0,31 mmol) en EtOH anhidro (1 ml) se cargó con yodoetano (0,012 ml, 0,15 mmol) y se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y H₂O y se separó. La fase acuosa se lavó con DCM (3 x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con EtOAc al 2 % en DCM], produciendo el producto deseado en forma de un aceite/goma de color amarillo; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 4,68 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,27-7,48 (m, 9H); EM (EN⁺) *m/z* = 380,07 (100) [MH⁺], HPLC: *t_R* = 4,04 min (MicromassZQ, polar_5 min).

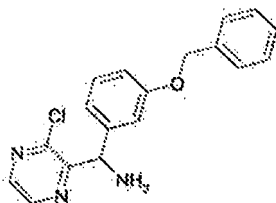
20

25 b) 1-(3-Benciloxi-fenil)-8-cloro-2H-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ona:



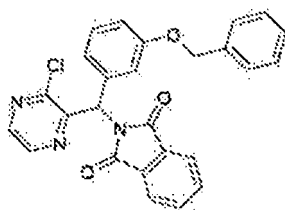
5 Una solución de clorhidrato de C-(3-benciloxi-fenil)-C-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina (5 g, 13,8 mmol) y CDI (2,46 g, 15,19 mmol) en THF anhidro (70 ml) se cargó con DIEA (2,40 ml, 13,8 mmol), se calentó a 80 °C durante 1 h y después se concentró al vacío. El material en bruto se repartió entre EtOAc y H₂O y se separó. La fase acuosa se lavó con EtOAc (3 x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con MeOH al 5 % en DCM], produciendo el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 5,17 (s, 2H), 6,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,34-7,48 (m, 6H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H); EM (EN+): m/z = 352,15 (100) [MH⁺], HPLC: t_R = 3,19 min (MicromassZQ, polar_5 min)

10 c) clorhidrato de C-(3-benciloxi-fenil)-C-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina:



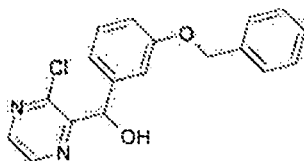
15 Se disolvió 2-[(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-isoindolo-1,3-diona (2,76 g, 6,05 mmol) en EtOH (12 ml) y CH₂Cl₂ (4 ml) cargado con N₂H₄ (0,57 ml, 18,16 mmol) y se dejó reaccionar durante 16 h a ta. El precipitado de color blanco se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado y los lavados orgánicos se concentraron al vacío, y se purificaron a través de HPFC usando una columna de gel de sílice de 100 g Jones (EtOAc al 50 %:Hex a MeOH al 5 %:CH₂Cl₂), produciendo el producto deseado en forma de un aceite de color rojizo; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,04 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 6,85-6,98 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,30-7,41 (m, 5H), 8,26 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,52 (d, 1H, J = 2,5 Hz); EM (EN) 326,25 (M+1), 328,23 (M+3), 329,24 (M+4).

d) 2-[(3-Benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-isoindolo-1,3-diona:



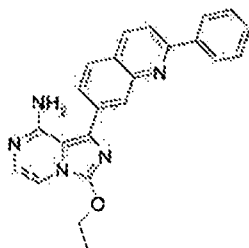
20 Se disolvieron (3-cloro-pirazin-2-il)-(3-benciloxi-fenil)-metanol (2,00 g, 6,12 mmol), trifenilfosfina (1,80 g, 6,70 mmol) y ftalimida (986 mg, 6,70 mmol) en THF (20,0 ml) a ta. La mezcla de reacción se cargó gota a gota con DIAD (1,30 ml, 6,70 mmol) y se dejó reaccionar durante 24 h a ta (análisis por TLC (EtOAc al 20 %:Hex)). El producto en bruto se purificó aplicando HPFC con una columna de gel de sílice de 100 g Jones (EtOAc al 20 %:Hex), produciendo el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,02 (s, 2H), 6,41 (s a, 1H), 6,87-6,97 (m, 3H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,83-7,86 (m, 2H), 8,34 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

e) (3-Cloro-pirazin-2-il)-(3-benciloxi-fenil)-metanol:



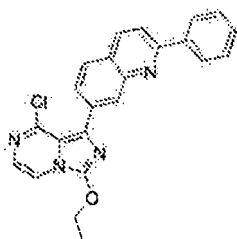
Una solución en THF (20 ml) de n-BuLi 2 M en ciclohexanos se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se cargó con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,8 ml, 10,48 mmol). El recipiente de reacción se retiró del baño de refrigeración, se dejó calentar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 min, después de enfrió de nuevo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se cargó gota a gota con 2-cloropirazina (1,0 g, 8,73 mmol). La reacción se dejó reaccionar durante 15 min y se cargó lentamente con 10,0 ml de una solución en THF de 3-benciloxibenzaldehído (2,0 g, 9,60 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se dejó reaccionar durante 2 h (análisis por TLC (EtOAc al 30 %:Hex)) y se interrumpió con $\text{HCl}_{\text{conc.}}$ (2,0 ml) y H_2O (30,0 ml). El producto en bruto se extrajo 4 veces de la fase acuosa/THF con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con H_2O , 1 vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, produciendo el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. Se aplicó cromatografía ultrarrápida de alto rendimiento (HPFC) con una columna de gel de sílice de 70 g Jones (EtOAc al 30 %:Hex), produciendo el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5,01 (s, 3H), 6,00 (s, 2H), 6,90-6,96 (m, 3H), 7,23-7,41 (m, 6H), 8,36 (d, 1H, $J = 2,4\text{ Hz}$), 8,54 (d, 1H, $J = 2,5\text{ Hz}$); EM (EN) 327,16 (M+1), 329,16 (M+3).

EJEMPLO 2: 3-Etoxi-1-(2-fenil-quinolin-7-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:



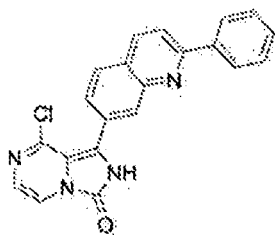
Se disolvió 7-(8-cloro-3-etoxi-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-fenil-quinolina (20,0 mg, 0,050 mmol) en un tubo cerrado herméticamente de 80 ml con alcohol isopropílico (1,0 ml, 3,0 mmol). La solución se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se cargó con gas amoníaco. La reacción se calentó a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 72 horas. Después, la reacción se enfrió, se concentró al vacío y se disolvió con CH_2Cl_2 . El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, (Jones, columna de 2,0 gramos; EtOAc al 100 %), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo; EM (EN+): m/z 382,08 (90) [MH $^+$], 383,09 (30) [MH $^{++}$]. HPLC: $f_R = 2,26\text{ min}$ (OpenLynx, polar_5 min); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,52 (t, $J = 7,07\text{ Hz}$, 3H), 4,66 (c, $J = 7,07\text{ Hz}$, 2H), 6,96 (d, $J = 5,05\text{ Hz}$, 1H), 7,13 (d, $J = 5,05\text{ Hz}$, 1H), 7,34-7,63 (m, 3H), 7,75-8,01 (m, 3H), 8,10-8,32 (m, 3H), 8,40 (s, 1H).

a) 7-(8-Cloro-3-etoxi-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-fenil-quinolina:



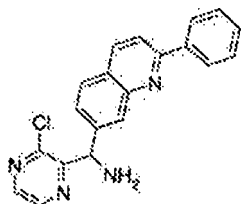
Un tubo cerrado herméticamente de 80 ml se cargó con 8-cloro-1-(2-fenil-quinolin-7-il)-2H-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ona (50,00 mg, 0,1341 mmol), carbonato de plata (74 mg, 0,27 mmol), etanol anhidro (2,00 ml, 0,034 mol), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (0,002 ml, 0,01 mmol) y yodoetano (0,012 ml, 0,15 mmol). La reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas. La reacción se enfrió y se filtró. Se añadieron agua y EtOAc, y la fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, produciendo una goma de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, (Jones, columna de 5 gramos eluyendo con EtOAc al 50 %:Hex), produciendo el compuesto del título en forma de una goma amarilla; EM (EN+): m/z 401,03 (100) [MH $^+$], 402,98 (30) [MH $^{+++}$]; HPLC: $f_R = 4,13\text{ min}$ (OpenLynx, polar_5 min); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41-1,72 (m, 3H), 4,55-4,86 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 4,80\text{ Hz}$, 1H), 7,38-7,65 (m, 4H), 7,75-8,00 (m, 3H), 8,09-8,33 (m, 3H), 8,52 (s, 1H).

b) 8-Cloro-1-(2-fenil-quinolin-7-il)-2H-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ona;



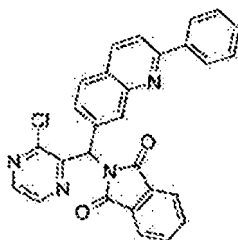
Se disolvió C-(3-cloro-pirazin-2-il)-C-(2-fenil-quinolin-7-il)-metilamina (2,0 g, 5,8 mmol) en THF anhidro (35,0 ml) seguido de la adición de DIPEA (1,21 ml, 6,92 mmol) a ta. Después, la solución de color pardo oscuro se cargó con cloroformiato de para-nitrofenilo (1,28 g, 6,34 mmol) a ta y se calentó a 45 °C durante 17 h. La reacción bruta se concentró al vacío y se disolvió con EtOAc y agua. Se formó un precipitado de color amarillo de la solución y se filtró. El sólido se lavó con hexanos y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo; EM (EN+): m/z 373,04 (100) [MH⁺], 375,00 (30) [MH⁺⁺⁺]; HPLC: f_R = 3,15 min (OpenLynx, polar_5 min); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,80-7,05 (m, 2H), 7,43-7,66 (m, 4H), 7,79 (dd, J = 8,34, 1,77 Hz, 1H), 8,02-8,17 (m, 2H), 8,19-8,35 (m, 4H), 8,53 (d, J = 8,59 Hz, 1H).

- 10 c) C-(3-Cloro-pirazin-2-il)-C-(2-fenil-quinolin-7-il)-metilamina (compuesto de Fórmula IV, en la que Q¹ = 2-fenilquinolin-7-ilo):



Una solución de 2-[(3-cloropirazin-2-il)-(2-fenilquinolin-7-il)-metil]-isoindolo-1,3-diona (1,536 g, 3,22 mmol) y hidrazina anhidra (335 μ l, 342 mg, 10,7 mmol) en EtOH (2 ml)/CH₂Cl₂ (12 ml) se agitó a ta durante una noche. El precipitado de color blanco formado se retiró por filtración y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado combinado y los lavados se concentraron al vacío, el residuo se suspendió en CDCl₃ y se filtró (0,45 μ M de tamaño de poro), y el filtrado se concentró al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,4 (s a, 2H), 5,79 (s, 1H), 7,43-7,55 (m, 3H), 7,61 (dd, J = 1,8, 8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,10-8,15 (m, 2H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H); EM (EN+): m/z 347,0/349,0 (30/10) [MH⁺], 330,0/332,0 (18/6) [MH⁺ - NH₃]; HPLC: f_R = 2,1 min (MicromassZQ, polar_5 min).

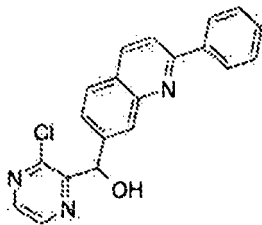
- d) 2-[(3-Cloro-pirazin-2-il)-(2-fenil-quinolin-7-il)-metil]-isoindolo-1,3-diona:



A una suspensión de (3-cloropirazin-2-il)-(2-fenilquinolin-7-il)-metanol (1,215 g, 3,49 mmol), ftalimida (566 mg, 3,85 mmol) y PS-PPh₃ (carga de 2,12 mmol/g; 3,29 g, 6,97 mmol) en THF seco (40 ml), enfriada con hielo/agua, se le añadió DIAD (830 μ l, 852 mg, 4,22 mmol). El baño de refrigeración se retiró, y el matraz se agitó vorticialmente a ta durante 1 d. Se añadió más cantidad de ftalimida (50 mg, 0,34 mmol), PS-PPh₃ (300 mg, 0,636 mmol) y DIAD (80 μ l, 82 mg, 0,41 mmol), y la agitación vorticial continuó durante 2 d. La resina se retiró por filtración sobre una frita sinterizada (porosidad M) y se lavó con CH₂Cl₂. Los filtrados combinados y los lavados se concentraron al vacío y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 50 g/150 ml, eluyendo con CH₂Cl₂ (1-22) \rightarrow EtOAc al 2 % en CH₂Cl₂ (23-38) \rightarrow al 5 % (39-61)], las fracciones mezcladas se combinaron y se sometieron a cromatografía de nuevo [cartucho de 50 g/150 ml, eluyendo con CH₂Cl₂ (1-22) \rightarrow EtOAc al 2 % en CH₂Cl₂ (23-33) \rightarrow al 3 % (34-55) \rightarrow al 5 % (56-68)], obteniendo el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,14 (s, 1H), 7,43-7,55 (m, 3H), 7,72-7,79 (m, 3H), 7,82-7,90 (m, 4H), 8,09 (s, 1H), 8,09-8,14 (m, 2H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H); EM (EN+):

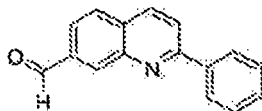
m/z 476,9/478,9 (100/38) [MH⁺]; HPLC: f_R = 3,5 min (MicromassZQ, no polar_5 min).

e) (3-Cloropirazin-2-il)-(2-fenilquinolin-7-il)-metanol:



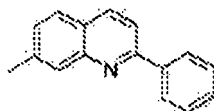
5 A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,820 ml, 0,686 g, 4,86 mmol) en THF seco (15 ml), enfriada con CO₂ (s)/acetona, se le añadió nBuLi (2,5 M en hexanos; 1,95 ml, 4,88 mmol). El baño de refrigeración se reemplazó con un baño de hielo/agua durante 15 min, y después la solución se enfrió de nuevo a -78 °C. Después de 5 min, se añadió una solución de 2-cloropirazina (0,370 ml, 0,475 g, 4,14 mmol) en THF (0,5 ml). Después de 25 min, se añadió lentamente una solución de 2-fenilquinolin-7-carbaldehído (890 mg, 3,82 mmol) en THF seco (7 ml) durante 5 min desde una jeringa que después se aclaró con THF (1 ml), la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h y después se calentó hasta 0 °C durante 0,5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido cítrico (solución acuosa 0,25 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml), y los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua, una solución de bicarbonato sódico y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 50 g/150 ml, eluyendo con CH₂Cl₂ (4 x 50 ml, después 1-16) → EtOAc al 2 % en CH₂Cl₂ (17-30) → al 5 % (31-59) → al 7 % (60-85) → al 10 % (86-110)], obteniendo el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43-7,56 (m, 3H), 7,58 (dd, *J* = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,10-8,15 (m, 2H), 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); EM (EN⁺): m/z 348,0/350,0 (100/37) [MH⁺]; HPLC: f_R = 3,3 min (MicromassZQ, polar_5 min).

f) 2-Fenilquinolin-7-carbaldehído:



20 Una mezcla de 7-metil-2-fenilquinolina (2,49 g, 11,4 mmol) y dióxido de selenio (1,92 g, 17,3 mmol, 1,5 equiv.) se calentó a 160 °C (temp. de baño) durante 22 h. La fusión enfriada se suspendió en CH₂Cl₂ con la ayuda de sonicación y se filtró a través de Celite y después a través de un lecho de gel de sílice. Esto eliminó de forma eficaz el color rojo y las manchas inferiores principales. El material obtenido de esta manera se cristalizó en hexanos/CHCl₃, produciendo un sólido de color beige pálido, p.f. 108 °C. Las aguas madre se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, 50 g/150 ml, cartucho, eluyendo con 1:1 de hexanos:CH₂Cl₂ (1-25) → 1:3 (26-53) → CH₂Cl₂ (54-73) → EtOAc al 3 % en CH₂Cl₂ (74-85)], obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, p.f. 109 °C; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,48-7,60 (m, 3H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,01-8,05 (m, 2H), 8,18-8,23 (m, 2H), 8,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,26 (s, 1H) EM (EN⁺): m/z 234,2 (100) [MH⁺]; HPLC: f_R = 3,0 min (MicromassZQ, no polar_5 min).

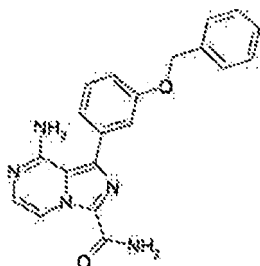
g) 7-Metil-2-fenilquinolina:



35 A una solución de 7-metilquinolina (1,63 g, 11,4 mmol) en THF seco (10 ml), enfriada con hielo/agua, se le añadió gota a gota fenil litio (1,9 M en 70/30 de ciclohexano/éter, 6,0 ml, 11,4 mmol) durante 5 min. Después de 15 min, el baño de refrigeración se retiró, y la solución se agitó a ta durante 5 h. La reacción se interrumpió añadiendo MeOH, y la agitación continuó durante una noche. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 35 ml), y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄. El agente de secado se retiró por filtración, y el aire se burbujeó en la solución durante 7 d. El disolvente se evaporó; el residuo se disolvió en (≈50 °C) EtOAc/hexanos caliente y se filtró caliente. El filtrado se concentró y se secó al vacío, obteniendo el compuesto del título en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. La purificación adicional fue posible por cromatografía sobre gel de sílice (Jones Flashmaster, eluyendo con 3:1 → 2:1 → 1:1 de hexanos:EtOAc); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,58 (s, 3H), 7,31 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,36-7,49 (m, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (s,

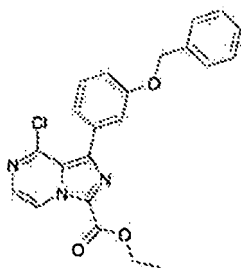
1H), 8,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); EM (EN+): m/z 220,3 (100) [MH⁺]; HPLC: $f_R = 2,7$ min (Platform II, no polar_5 min).

Ejemplo 3: Amida del ácido 8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-carboxílico:



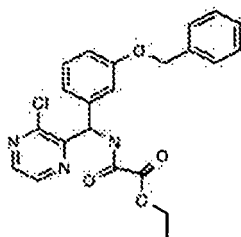
5 Una solución de éster etílico del ácido 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-carboxílico (100 mg, 0,245 mmol) en iPrOH anhidro (14 ml) se saturó con NH₃ a -30 °C y se calentó a 110 °C en un recipiente a presión Parr durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se repartió entre DCM y agua y se separó. La fase acuosa se lavó con DCM (3 x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se cargó seco usando una hidromatriz, y el material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con MeOH al 3 % en DCM], dando como resultado el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 5,08 (s, 2H), 6,13 (s a, 2H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,32-7,44 (m, 5H), 7,62 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 8,54 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); EM (EN+): $m/z = 360,3$ (100) [MH⁺], HPLC: $t_R = 2,33$ min (MicromassZQ, polar_5 min).

a) éster etílico del ácido 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-carboxílico:



15 Una solución de éster etílico del ácido N-[(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-oxalámico (50 mg, 0,12 mmol) en POCl₃ (2 ml) se calentó a 55 °C durante 17,5 h. Apareció muy poca reacción, por lo tanto, a la mezcla de reacción se le añadió DMF (3 gotas) y se calentó a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción de color pardo se dejó enfriar a ta, se concentró al vacío y después se inactivó con NH₃ 2 M en i-PrOH a 0 °C hasta que el pH se hizo básico. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con EtOAc al 2 % en DCM], dando como resultado el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,56 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,29-7,47 (m, 6H), 7,67 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 9,15 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); EM (EN+): $m/z = 408,07$ (100) [MH⁺], HPLC: $f_R = 3,88$ min (MicromassZQ, polar_5 min).

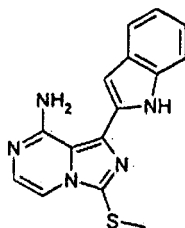
25 b) éster etílico del ácido N-[(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-oxalámico:



30 Una solución de clorhidrato de C-(3-benciloxi-fenil)-C-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina (500 mg, 1,42 mmol) en THF (5 ml) se cargó con cloruro de etiloxalilo (0,173 ml, 1,56 mmol) y se enfrió a 0 °C. Esta solución se cargó con DIEA (0,618 ml, 3,55 mmol) y se agitó a ta durante 0,5 h. El producto en bruto se concentró al vacío, se repartió en DCM y agua y se separó. La fase acuosa se lavó con DCM (3 x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

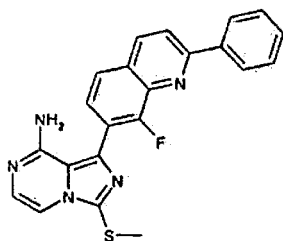
(1 x), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con EtOAc al 5 % en DCM], dando como resultado el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 4,35 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29-7,43 (m, 5H), 8,38 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,75 (d a, $J =$ Hz, 1H); EM (EN+): $m/z = 426,06$ (100) [MH+], HPLC: $f_R = 3,62$ min (MicromassZQ, polar_5 min).

Ejemplo 4 (Ejemplo Comparativo-no pretende ser reivindicado): 1-(1H-Indol-2-il)-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:



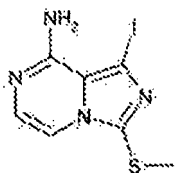
10 A una suspensión de 1-yodo-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (612 mg, 0,00200 mol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se le añadieron ácido 1-Boc-indolo-2-borónico (570 mg, 0,0022 mol), carbonato potásico (830 mg, 0,0060 mol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (80 mg, 0,0001 mol). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno (3 x). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. El análisis por CL/EM mostró que la reacción estaba incompleta. Se añadieron 80 mg más de
15 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. El análisis por CL/EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y metanol (5 ml); el sólido insoluble se retiró por filtración a través de una capa de celite. El filtrado se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 30:70 \rightarrow EtOAc:MeOH = 98:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (EN, Pos.): 296 [MH+]; RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 2,64 (s, 3H), 6,58 (s a, 2H), 6,70 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 11,60 (s, 1H).

Ejemplo 5: 1-(8-Fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:



25 Se preparó de acuerdo con el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó 8-fluoro-2-fenil-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinolina (descrita en el documento WO 2005/097800) en lugar de ácido 1-Boc indolo-2-borónico; CL-EM (EN, Pos.): 402 [MH+]; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,78 (s, 3H), 6,45 (s a, 2H), 7,06 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,49-7,60 (m, 3H), 7,71 (dd, $J = 8,6$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,23-8,28 (m, 2H), 8,32 (dd, $J = 8,7$ Hz, 1,4 Hz, 1H).

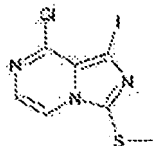
Ejemplo 6: 1-Yodo-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazina:



30 A una suspensión de 8-cloro-1-yodo-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazina (2,68 g, 0,00823 mol) en i-PrOH (50 ml) se burbujeó gas NH_3 durante 5 min a -78 °C. La mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se añadió agua (10 ml). El sólido de color blanquecino se recogió por filtración. El filtrado se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material en bruto se suspendió en EtOAc (20 ml), y el compuesto del título se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanquecino; CL-EM
35

(EN, Pos.): 307 [MH⁺]; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,55 (s, 3H), 6,64 (s a, 2H), 7,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

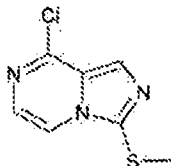
a) 8-Cloro-1-yodo-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazina:



5 A una solución de 8-cloro-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazina (1,75 g, 0,00876 mol) en DMF (15 ml) se le añadió N-yodosuccinimida (3,94 g, 0,0175 mol), y la mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (40 ml), agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,72 (s, 3H), 7,36 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

10

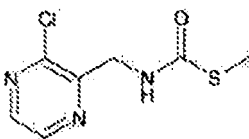
b) 8-Cloro-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazina:



15 A una solución de S-metil éster del ácido (3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-tiocarbámico (3,05 g, 0,0140 mol) en MeCN (70 ml) se le añadieron DMF (4,3 ml, 0,056 mol) y POCl₃ (5,2 ml, 0,056 mol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se enfrió a 0 °C, se diluyó con EtOAc (250 ml), y después se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (100 ml). La mezcla se lavó con salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 80:20 → 70:30), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro; CL-EM (EN, Pos.): 200/202 (3/1) [MH⁺]; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,71 (s, 3H), 7,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H).

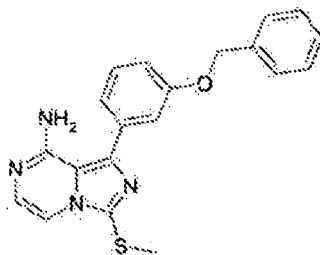
20

c) S-metil éster del ácido (3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-tiocarbámico:



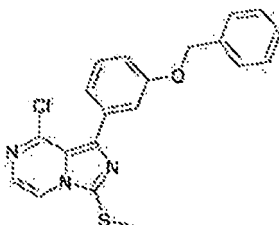
25 A una suspensión de sal clorhidrato de C-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina (5,13 g, 0,0285 mol) en diclorometano (60 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (15 ml, 0,085 mol) y S-metil éster del ácido carbonocloridotiico (3,15 g, 0,0285 mol) a 0 °C. Después de 5 min, la mezcla se calentó a ta y se mantuvo a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (30 ml), NaHCO₃ ac. sat. (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 70:30 → 50:50), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,41 (s, 3H), 4,76 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 6,67 (s a, 1H), 8,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

30 **Ejemplo 7:** 1-(3-Benciloxi-fenil)-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:



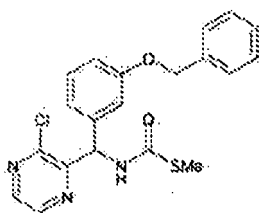
5 Se añadieron NH_3 2 N en *i*-PrOH (5 ml) y THF (0,325 ml, 0,004 mol) a 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazina en una bomba Parr y se enfriaron a -78 °C. El amoníaco se burbujeó en la solución durante 4 min. La bomba se cerró herméticamente, se agitó y se calentó a 110 °C durante una noche. El producto en bruto se cargó sobre un placa de TLC prep. en MeOH al 5 % en DCM hasta que se formó una separación decente del producto (un matiz de color azul). El producto se recogió y se concentró al vacío; CL-EM (EN, Pos.): 363 [MH⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,63 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 3H), 7,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

a) 1-(3-Benciloxi-fenil)-8-cloro-3-metilsulfanil-imidazo[1,6-a]pirazina:



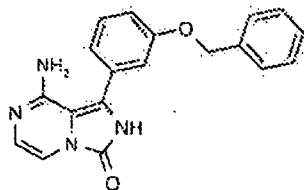
10 A una solución de *S*-metil éster del ácido [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-tiocarbámico (200 mg, 0,0005 mol) en MeCN (10 ml) y DMF (0,12 ml, 0,0015 mol) se le añadió POCl₃ (0,14 ml, 0,0015 mol); la mezcla resultante se agitó a 55 °C durante una noche. La mezcla se inactivó con NH_3 2 N/*i*PrOH, después se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex.:EtOAc = 80:20 \rightarrow 70:30), dando un sólido de color amarillo. El análisis por RMN ¹H (CDCl₃) confirmó una mezcla del producto deseado y de material de partida en una proporción de aprox. 1:1, que se llevó a la siguiente etapa.

b) *S*-metil éster del ácido [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-tiocarbámico:



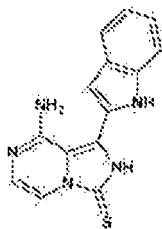
20 A una suspensión de sal clorhidrato de *C*-(3-benciloxi-fenil)-*C*-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina (3,10 g, 0,00856 mol) en diclorometano (30 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (2,98 ml, 0,0171 mol) y *S*-metil éster del ácido carbonocloridotioico (946 mg, 0,00856 mol) a 0 °C. Después de 5 min, la mezcla se calentó a *ta* y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (20 ml), NaHCO₃ ac. sat. (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex.:EtOAc = 70:30 \rightarrow 60:40), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,34 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 6,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,87-6,97 (m, 3H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30-7,41 (m, 5H), 8,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Ejemplo 8: 8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-2H-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ona:



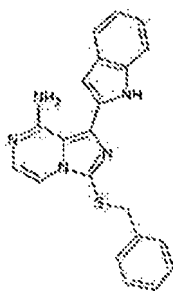
Una solución de 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-2H-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ona (100 mg, 0,28 mmol) en i-PrOH (4 ml) se saturó con NH₃ a -20 °C y se calentó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 48 horas. La mezcla de reacción de color pardo claro se repartió en agua y DCM y se separó. La fase acuosa se lavó con DCM (3 x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con MeOH al 8 % en DCM], dando como resultado el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ = 5,16 (s, 2H), 5,86 (s a, 2H), 6,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,24 (t a, J = 2 Hz, 1H), 7,32-7,49 (m, 7H); EM (EN+): m/z =333,21 (100) [MH⁺], HPLC: t_R =2,05 min (MicromassZQ, polar_5 min).

Ejemplo 9: 8-Amino-1-(1H-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-3(2H)-tiona



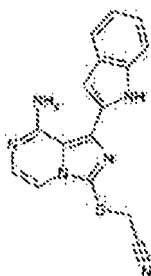
Una solución de 1-(1H-indol-2-il)-3-(metiltio)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina (250 mg, 0,85 mmol) en AcOH (10 ml) se trató con bromuro ácido al 48 % (0,6 ml) y la mezcla se calentó 120 °C durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió, y el sólido suspendido se aisló por filtración y se lavó con hexano, proporcionando 240 mg de bromhidrato de 8-amino-1-(1H-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-3(2H)-tiona. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 6,89 (d, J = 6,06 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,17 (tt, J = 7,07, 0,76 Hz, 1 H), 7,31 (tt, J = 7,33, 1,01 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 0,76 Hz, 1 H), 7,63-7,76 (m, 2 H); EM (EN+): m/z 282,07 [MH⁺].

Ejemplo 10: 3-(Benciltio)-1-(1H-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina



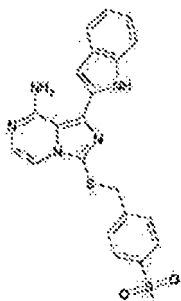
Una solución de bromhidrato de 8-amino-1-(1H-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-3(2H)-tiona (10 mg, 0,04 mmol) y bromuro de bencilo (5,1 ul, 0,043 mmol) en DMF (1,0 ml) se cargó con N,N-diisopropiletilamina (18 ul, 0,11 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se disolvió y se purificó por TLC preparativa eluyendo con NH₃ al 3 %/MeOH en DCM, proporcionando 2,5 mg de 3-(benciltio)-1-(1H-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 4,25 (s, 2 H), 6,76 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,06 - 7,14 (m, 3 H), 7,14 - 7,23 (m, 4 H), 7,28 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,48(d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,08 Hz, 1 H); EM (EN+): m/z 373,35 [MH⁺].

Ejemplo 11: {[8-Amino-1-(1H-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]tio}acetonitrilo



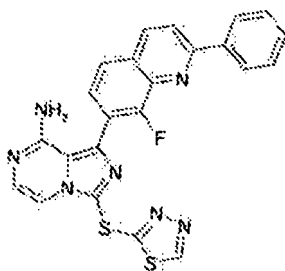
5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 10 usando bromoacetnitrilo en lugar de bromuro de bencilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,23 (s, 2 H), 6,70 (s a, 2 H), 6,75 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 7,46(d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) y 11,67 (s, 1 H); EM (EN+): m/z 320,52 [MH+].

Ejemplo 12: 1-(1H-Indol-2-il)-3-([4-(metilsulfonil)encil] tio)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina



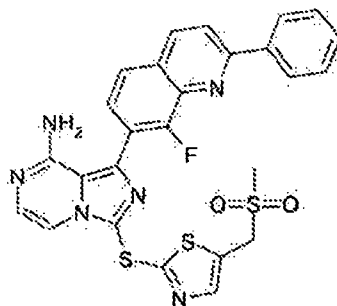
10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 10 usando bromuro de 4-metilsulfonilencilo en lugar de bromuro de bencilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,13 (s, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 6,64 (s a, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 2 H), 7,15 (t, J = 8,08, 6,82 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,34 Hz, 3 H), 7,61 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) y 11,63 (s a, 1 H); EM (EN+): m/z 449,84 [MH+].

Ejemplo 13: 1-(8-Fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-3-([1,3,4]tiadiazol-3-ilsulfanil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina



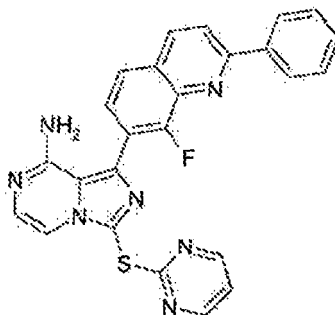
15 Un recipiente para microondas de 10 ml se cargó con una solución de 8-amino-1-(8-fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-2H-imidazo[1,5-a]pirazin-3-tiona (20 mg, 0,00005 mol), 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (0,017 g, 0,00010 mol) y carbonato potásico (0,021 g, 0,00015 mol) en DMF (1,4 ml), 0,018 mol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 100 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la purificación por HPLC Gilson eluyendo con acetonitrilo al 10 → 65 %:H₂O proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN
20 ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,31 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,47 -7,58 (m, 3H), 7,69 -7,80 (m, 3H), 8,05 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,34, 1,52 Hz, 2H), 8,32 (dd, J = 8,72, 1,39 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H). MS(ES+): m/z 472,13 (100) [MH+]. HPLC: t_R = 2,9 min (Open Lynx polar_5 min).

Ejemplo 14: 1-(8-Fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-3-(5-metanosulfonilmetiltiazol-2-ilsulfanil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina



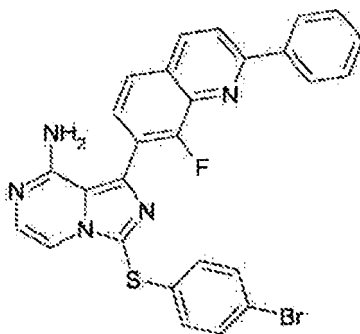
5 Un recipiente para microondas de 10 ml se cargó con una solución de 8-amino-1-(8-fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-2H-imidazo[1,5-a]pirazin-3-tiona (24 mg, 0,000062 mol), 2-cloro-5-[(metilsulfonil)metil]-1,3-tiazol (0,026 g, 0,00012 mol) y carbonato potásico en DMF (1,7 ml, 0,022 mol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 100 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó de nuevo a 120 °C durante 10 min en el microondas, obteniendo el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se purificó por HPLC Gilson eluyendo con acetonitrilo al 10 → 65 %:H₂O, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,85 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 7,34 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 7,48 -7,59 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 7,74 -7,78 (m, 2H), 8,04 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,21, 1,39 Hz, 2H), 8,31 (dd, J = 8,72, 1,39 Hz, 1H). EM (EN⁺): m/z 563,18 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,89 min (Open Lynx polar_5 min).

Ejemplo 15: 1-(8-Fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-3-(pirimidin-2-ilsulfanil)-imidazo [1,5-a]pirazin-8-ilamina



15 Un recipiente para microondas de 10 ml se cargó con una solución de 8-amino-1-(8-fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-2H-imidazo[1,5-a]pirazin-3-tiona (10 mg, 0,00002 mol), 2-cloropirimidina (0,0059 g, 0,000052 mol) y carbonato potásico (0,011 g, 0,000077 mol) en DMF. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 100 °C durante 10 min seguido de 120 °C durante 10 min, obteniendo el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por HPLC Gilson eluyendo con acetonitrilo al 10 → 60 %:H₂O proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,07 (t, J = 4,93 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,48 -7,59 (m, 4 H), 7,74 -7,85 (m, 2H), 8,04 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,21, 1,39 Hz, 2H), 8,31 (dd, J = 8,72, 1,39 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,80 Hz, 2 H). MS(ES⁺): m/z 465,98 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,75 min (Open Lynx polar_5 min).

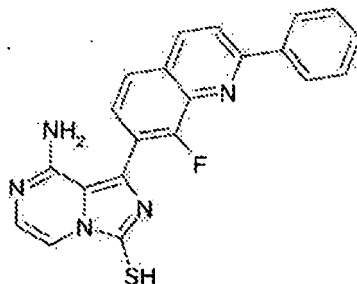
Ejemplo 16: 3-(4-Bromo-fenilsulfanil)-1-(8-fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-imidazo [1,5-a]pirazin-8-ilamina



25 En un matraz de fondo redondo se añadió 8-amino-1-(8-fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-2H-imidazo[1,5-a]pirazin-3-tiona (21 mg, 0,000053 mol), tetrafluoroborato de 4-bromobenzenodiazonio (0,018 g, 0,000064 mol) y sulfóxido de dimetilo

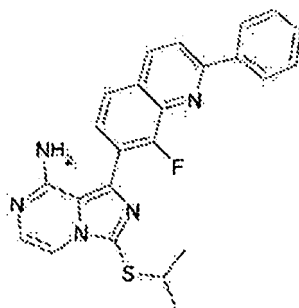
(0,1 ml, 0,002 mol) y la mezcla de reacción se agitó en hielo durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió, se disolvió en DCM y se lavó con agua. La purificación por HPLC Gilson eluyendo con acetonitrilo al 10 → 90 %:H₂O proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,13-7,17 (m, 2H), 7,23 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,49-7,59 (m, 3 H), 7,61 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 8,22-8,27 (m, 2H), 8,32 (dd, J = 8,72, 1,39 Hz, 1H). EM (EN+): m/z 544,15 (100)[MH⁺]. HPLC: t_R = 2,69 min (Open Lynx polar_5 min).

Ejemplo 17: 8-Amino-1-(8-fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-tiol



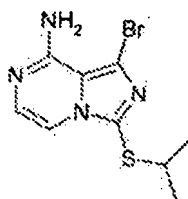
Una solución de 1-(8-fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (24 mg, 0,000060 mol) en AcOH (1 ml, 0,02 mol) se cargó con bromuro ácido (300 ul, 0,006 mol) y se calentó a reflujo a 118 °C durante el fin de semana. Se añadieron 5 equiv. más de HBr y la mezcla de reacción se calentó a 118 °C durante 4-5 h. La reacción se detuvo y se enfrió en hielo. Se formó un precipitado de color naranja en la refrigeración en hielo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se lavó con hexanos, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido gomoso de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD d₄): δ = 7,56 (dd, J = 7,33, 3,28 Hz, 1H), 7,63-7,68 (m, 4H), 7,84-7,90 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 8,19-8,25 (m, 2 H), 8,37 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,84 Hz, 1H). EM (EN+): m/z 388,21 (100). HPLC: t_R = 2,42 min (Open Lynx polar_5 min). Nota: El precipitado se formó en la refrigeración en hielo. A ta el compuesto es oleoso.

Ejemplo 18: 1-(8-Fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-3-isopropilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina



En un recipiente para microondas de 10 ml se añadió 8-fluoro-2-fenil-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinolina (0,0073 g, 0,000021 mol), fluoruro potásico (0,002 g, 0,00003 mol), DME (0,4 ml, 0,004 mol), H₂O (0,07 ml, 0,004 mol) y DMF (0,078 ml, 0,0010 mol) y la mezcla de reacción se desgasificó 3 veces. Después, a la mezcla de reacción se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,005 g, 0,000004 mol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 300 vatios, a 100 °C durante 30 min. La purificación por HPLC Gilson eluyendo con acetonitrilo al 10 → 65 %:H₂O proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (d, J = 6,82 Hz, 6H), 3,66 - 3,74 (m, 1H), 7,13 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,49 - 7,58 (m, 3H), 7,63 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,70 - 7,79 (m, 2H), 8,04 (d, J = 3,59 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,08, 1,26 Hz, 2H), 8,31 (dd, 1H). EM (EN+): m/z 430,16 (100)[MH⁺]. HPLC: t_R = 2,96 min (Open Lynx polar_5 min).

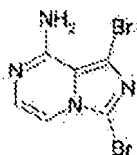
Ejemplo 19: 1-Bromo-3-isopropilsulfanil-imidazo [1,5-a]pirazin-8-ilamina



30

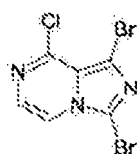
- 5 Un recipiente de bloqueo bohdan se cargó con propanotiol (0,010 g, 0,00014 mol) en DMF (1 ml, 0,01 mol) y la mezcla de reacción se desgasificó 3 veces. Después, se añadió hidruro sódico, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min. Se añadió 1,3-dibromo-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (20 mg, 0,00007 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄): δ = 1,09 (d, J = 6,82 Hz, 9H), 1,28 (d, 9H), 3,45 -3,57 (m, 1H), 7,10 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,05 Hz, 1H). MS(ES⁺): m/z 288,95 (100)[MH⁺]. HPLC: t_R = 2,13 min (Open Lynx polar_5 min).

Ejemplo 20: 1,3-Dibromo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ilamina



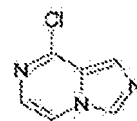
- 10 Se añadió 20 M de NH₃ en H₂O (10 ml) a una suspensión de 1,3-dibromo-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazina (1,726 g, 0,007425 mol) en 2-Butanol (7,49 ml, 0,0817 mol). La mezcla se calentó en un baño de aceite ajustado a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH al 1 → 6 % en DCM, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN⁺): m/z 294,83 (85) [MH⁺]. HPLC: t_R = 1,58 min (Open Lynx polar_ 5 min). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,10 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 5,05 Hz, 1 H)
- 15

1,3-Dibromo-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazina



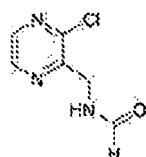
- 20 En un matraz de fondo redondo se añadieron 8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazina (50 mg, 0,0003 mol) y DMF (0,290 ml, 0,00374 mol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-salmuera (-5 °C). A la mezcla de reacción se le añadió mediante una jeringa NBS (60,8 mg, 0,000342 mol) disuelto en DMF (0,19 ml, 0,0024 mol). A la mezcla de reacción se le añadió agua y comentó a retirarse por precipitación un sólido de color amarillo. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

8-Cloroimidazo[1,5-a]pirazina



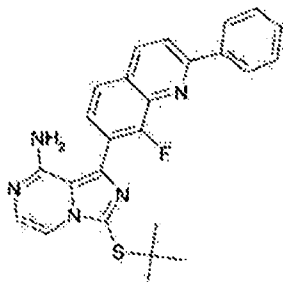
- 25 En un matraz secado al horno cargado con nitrógeno se añadió N-(3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-formamida (3,8 g, 0,022 mol) seguido de MeCN (60 ml, 1 mol), y la mezcla de reacción se desgasificó 3 veces. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota POCl₃ (10 ml, 0,1 mol), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de añadir en una porción DMF (un par de gotas). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante una noche en un flujo de N₂ consistente. El exceso de POCl₃ se retiró a presión reducida, y el residuo se inactivó con CH₃ 2 N en i-PrOH a 0 °C con agitación vigorosa para ajustar el pH a 9. Después, la mezcla de reacción en bruto se cargó con agua y la fase acuosa se lavó con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
- 30

3-Cloropirazin-2-il)metilformamida



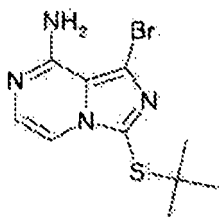
5 A una solución de sal clorhidrato de C-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina (6,0 g, 0,033 mol) (síntesis descrita en el documento WO2005/097800) en DCM (81 ml, 1,3 mol) se le añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (9,6 g, 0,050 mol), DIPEA (8,7 ml, 0,050 mol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (5,1 g, 0,033 mol) y ácido fórmico (1,6 ml, 0,043 mol). Se añadió DMF (9 ml, 0,1 mol) para mejorar la solubilidad. La reacción se agitó a ta durante 16 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando MeOH en DCM (1 → 7 %) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 4,72 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,53 Hz, 1H). EM (EN+): m/z 172,17 (20) [MH⁺]. HPLC: t_R = 1,63 min (Open Lynx polar_5 min).

10 **Ejemplo- 21:** 3-terc-Butilsulfanil-1-(8-fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina



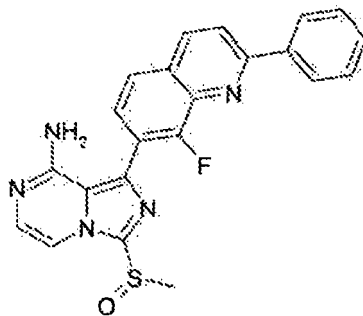
15 En un recipiente para microondas de 10 ml se añadió 1-bromo-3-terc-butilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (23 mg, 0,000076 mol), 8-fluoro-2-fenil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-quinolina (0,032 g, 0,000092 mol), fluoruro potásico (0,0089 g, 0,00015 mol), DME (2 ml, 0,02 mol), H₂O (0,3 ml, 0,02 mol), DMF (0,34 ml, 0,0044 mol) y la mezcla de reacción se desgasificó 3 veces. Después, a la mezcla de reacción se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,02 g, 0,00002 mol), y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se sometió a microondas a 300 vatios, a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por HPLC Gilson eluyendo con acetonitrilo al 10 → 75 %:H₂O proporcionó el compuesto con impureza de pinacol. Después, el compuesto se pasó a través de un cartucho de 2 g de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 6 % en hexanos seguido de MeOH al 4 % en DCM, proporcionando el compuesto puro en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄): δ = 1,43 (s, 9H), 7,22 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,50 -7,59 (m, 3H), 7,68 - 7,74 (m, 1H), 7,90 - 7,96 (m, 2H), 8,20 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,83 Hz, 2H), 8,51 (dd, J = 8,84, 1,26 Hz, 1H). MS(ES+):m/z 444,17 (100)[MH⁺]. HPLC: t_R = 3,24 min (Open Lynx polar_5 min).

20 **Ejemplo 22:** 1-Bromo-3-terc-butilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina



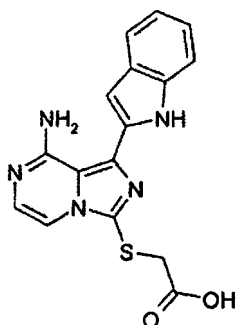
25 Un recipiente de bloqueo bohdan se cargó con 2-metil-2-propanotiol (20 ul, 0,0002 mol) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó 3 veces. Después, se añadió hidruro sódico (0,01 g, 0,0004 mol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió 1,3-dibromo-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (30 mg, 0,0001 mol), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se volvió de color rojo según la reacción progresó. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por TLC prep. usando una mezcla de NH₃ 7 N al 5 % en MeOH/DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄): δ = 1,37 (s, 9H), 7,13 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,05 Hz, 1H). MS(ES+): m/z 303,02 (100)[MH⁺]. HPLC: t_R = 2,30 min (Open Lynx polar_5 min).

30 **Ejemplo 23:** 1-(8-fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-3-metanosulfonil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina



Se añadió lentamente una solución de ácido m-cloroperbenzoico (0,013 g, 0,000075 mol) en DCM (0,4 g, 0,005 mol) a una solución de 1-(8-fluoro-2-fenil-quinolin-7-il)-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (30 mg, 0,000075 mol) en DCM (2 ml, 0,04 mol) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temp. durante 30 min. La mezcla de reacción se transfirió a un baño de hielo y se agitó durante 1 h. Se observó un consumo del 50 % del MP. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,5 equiv. más de ácido m-cloroperbenzoico, y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por TLC prep. (MeOH al 7 % en DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,13 (s a, 2H), 7,32 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,48 -7,60 (m, 3H), 7,69 (dd, J = 8,46, 6,44 Hz, 1H), 7,76 -7,81 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,21, 1,39 Hz, 2H), 8,32 (dd, J = 8,72, 1,39 Hz, 1H). EM (EN+): m/z 417,95 (100)[MH⁺]. HPLC: t_R = 2,63 min (Open Lynx polar_5 min).

Ejemplo 24 (Ejemplo Comparativo-no pretende ser reivindicado): ácido [8-amino-1-(1H-indol-2-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ilsulfanil]-acético

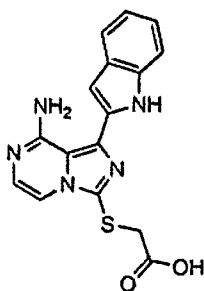


Una solución de éster etílico del ácido [8-amino-1-(1H-indol-2-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ilsulfanil]-acético (6,7 mg, 0,000018 mol) y HCl conc. (3,0 ml) se agitó a ta durante 5 h. El HCl conc. se retiró al vacío, proporcionando 6 mg, rendimiento del 90 %, del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 4,12 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,07 (t, J = 7,83, 7,07 Hz, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,56 Hz, 1H) y 11,75 (s, 1H); EM (EN+): m/z 339,92 [M⁺]. HPLC: t_R = 1,94 min (OpenLynx: polar_5 min).

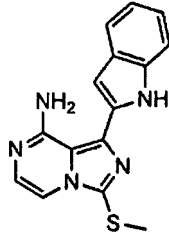
Los siguientes Ejemplos de la Tabla Z.111 que se muestra a continuación se prepararon de acuerdo con los esquemas y procedimientos que se han descrito previamente.

Tabla Z.11

| Ejemplo | Estructura | Nombre | MH+ |
|---------|------------|---|--------|
| 25 | | éster etílico del ácido [8-amino-1-(1H-indol-2-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ilsulfanil]-acético | 367,68 |
| 26 | | éster terc-butílico del ácido 2-(8-amino-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-indolo-1-carboxílico | 395,92 |
| 27 | | 1-[4-(8-Amino-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea | 476,91 |



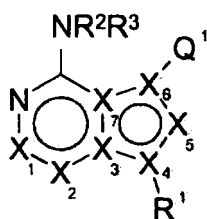
(ácido 2-[[8-amino-1-(1H-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]tio]-acético); y



(1-(1H-indol-2-yl)-3-(metiltio)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina) se excluyen en respuesta a un derecho anterior que surge del documento WO2007/061737.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 R¹ es -OR⁴, -NR⁴R⁵, -C(=O)R⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, -NO₂, -CN, -S(O)_jR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R^{5a}, -NR⁴S(O)_jR⁵, -C(=S)OR⁴, -C(=O)SR⁴, -NR⁴C(=NR⁵)NR^{4a}R^{5a}, -NR⁴C(=NR⁵)OR^{4a}, -NR⁴C(=NR⁵)SR^{4a}, -OC(=O)OR⁵, -OC(=O)NR⁴R⁵, -OC(=O)SR⁴, -SC(=O)OR⁴ o -SC(=O)NR⁴R⁵;

cada uno de R² y R³ es hidrógeno;

X₁ es -C-E¹;

10 X₂ es -C-E¹;

X₃ y X₅ son N o -N-(E¹)_{aa}

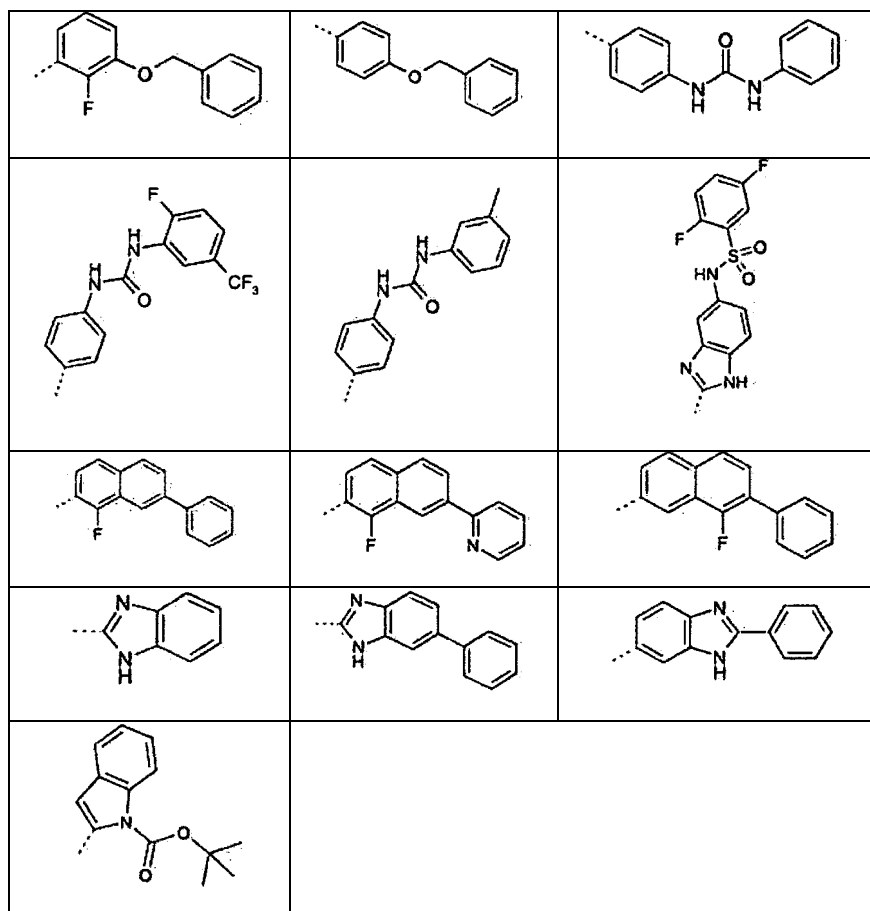
cada uno de X₄, X₆ y X₇ es C;

Q¹ aril-alquilo C₀₋₁₀, aril-alqueno C₂₋₁₀, aril-alquinilo C₂₋₁₀, hetaril-alquilo C₀₋₁₀, hetaril-alqueno C₂₋₁₀ o hetaril-alquinilo C₂₋₁₀, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G¹¹ independientes;

15 o Q¹ es uno cualquiera de los siguientes

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

(continuación)

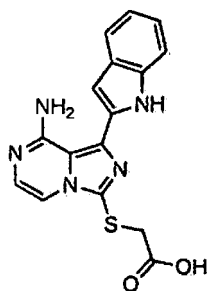


- 5 cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G^{11} independientes; cada uno de E^1 , G^1 y G^{11} es independientemente halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^6R^7(R^{6a})_{j1}$, $-C(=O)R^6$, $-CO_2R^6$, $-CONR^6R^7$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)_{j1}R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-NR^6C(=O)R^7$, $-NR^6C(=O)OR^7$, $-NR^6C(=O)NR^7R^{6a}$, $-NR^6S(O)_{j1}R^7$, $-C(=S)OR^6$, $-C(=O)SR^6$, $-NR^6C(=NR^7)NR^{6a}R^{7a}$, $-NR^6C(=NR^7)OR^{6a}$, $-NR^6C(=NR^7)SR^{6a}$, $-OC(=O)OR^6$, $-OC(=O)NR^6R^7$, $-OC(=O)SR^6$, $-SC(=O)OR^6$, $-SC(=O)NR^6R^7$, alquilo C_{0-10} , alqueniilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} alqueniilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} alquinilo C_{2-10} , alquil C_{1-10} toalquilo C_{1-10} , alquil C_{1-10} toalqueniilo C_{2-10} , alquil C_{1-10} toalquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueniilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-10} , cicloalqueniil C_{3-8} alquilo C_{1-10} , cicloalquil C_{3-8} alqueniilo C_{2-10} , cicloalqueniil C_{3-8} alqueniilo C_{2-10} , heterocicliil-alquilo C_{0-10} , heterocicliil-alqueniilo C_{2-10} , heterocicliil-alquinilo C_{2-10} , aril-alquilo C_{0-10} , aril-alqueniilo C_{2-10} , aril-alquinilo C_{2-10} , hetaril-alquilo C_{0-10} , hetaril-alqueniilo C_{2-10} o hetaril-alquinilo C_{2-10} , cualquiera de los cuales está
- 10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, oxo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{222}$, $-NR^{222}R^{333}(R^{222a})_{j1a}$, $-C(=O)R^{222}$, $-CO_2R^{222}$, $-C(=O)NR^{222}R^{333}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)_{j1a}R^{222}$, $-SO_2NR^{222}R^{333}$, $-NR^{222}C(=O)R^{333}$, $-NR^{222}C(=O)OR^{333}$, $-NR^{222}C(=O)NR^{333}R^{222a}$, $-NR^{222}S(O)_{j1a}R^{333}$, $-C(=S)OR^{222}$, $-C(=O)SR^{222}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})OR^{222a}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})SR^{222a}$, $-OC(=O)OR^{222}$, $-OC(=O)NR^{222}R^{333}$, $-OC(=O)SR^{222}$, $-SC(=O)OR^{222}$ o $-SC(=O)NR^{222}R^{333}$ independientes;
- 15 cada uno de R^4 , R^4a , R^5 , R^5a , R^6 , R^6a , R^7 , R^7a , R^66 , R^66a , R^77 , R^77a , R^{222} , R^{222a} , R^{333} y R^{333a} es independientemente alquilo C_{0-10} , alqueniilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} alqueniilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} alquinilo C_{2-10} , alquil C_{1-10} toalquilo C_{1-10} , alquil C_{1-10} toalqueniilo C_{2-10} , alquil C_{1-10} toalquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueniilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-10} , cicloalqueniil C_{3-8} alquilo C_{1-10} , cicloalquil C_{3-8} alqueniilo C_{2-10} , cicloalqueniil C_{3-8} alqueniilo C_{2-10} , heterocicliil-alquilo C_{0-10} , heterocicliil-alqueniilo C_{2-10} , heterocicliil-alquinilo C_{2-10} , aril-alquilo C_{0-10} , aril-alqueniilo C_{2-10} , aril-alquinilo C_{2-10} , hetaril-alquilo C_{0-10} , hetaril-alqueniilo C_{2-10} o hetaril-alquinilo C_{2-10} , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más
- 20 sustituyentes G^{11} independientes;
- 25 o en el caso de $-NR^4R^5$, $-NR^5R^{5a}$, $-NR^4aR^5a$, $-NR^6R^7(R^{6a})_{j1}$, $-NR^{6a}R^{7a}$, $-NR^7R^{6a}$, $-NR^{66}R^{77}(R^{66a})_{j11}$, $-NR^{77}R^{66a}$, $-NR^{66a}R^{77a}$, $-NR^{222}R^{333}(R^{222a})_{j1a}$, $-NR^{333}R^{222a}$, $-NR^{222a}R^{333a}$, $-NR^{77b}R^{87}$, $-NR^{78}R^{87}$ o $-NR^{78}R^{88}$, entonces R^4 y R^5 , o R^4a y R^5a , o R^6 y R^7 , o R^6a y R^7a , o R^7 y R^6a , o R^{66} y R^{77} , o R^{77} y R^{66a} , o R^{66a} y R^{77a} , o R^{222} y R^{333} , o R^{333} y R^{222a} , o R^{222a} y R^{333a} , o R^{77b} y R^{87} , o R^{78} y R^{87} , o R^{78} y R^{88} , respectivamente, se toman opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-10 miembros, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G^{111} independientes, y en el que dicho anillo
- 30

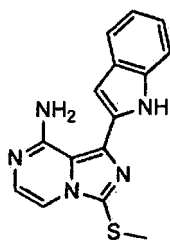
incluye opcionalmente uno o más heteroátomos distintos del nitrógeno al que R⁴ y R⁵, o R⁵ y R^{5a}, o R^{4a} y R^{5a}, o R⁶ y R⁷ o R^{6a} y R^{7a}, o R⁷ y R^{6a}, o R⁶⁶ y R⁷⁷, o R⁷⁷ y R^{66a}, o R^{66a} y R^{77a}, o R²²² y R³³³, o R³³³ y R^{222a}, o R^{222a} y R^{333a}, o R^{77b} y R⁸⁷ o R⁷⁸ y R⁸⁷ o R⁷⁸ y R⁸⁸ están unidos;

- 5 cada uno de G¹¹¹ y G¹¹¹¹ es independientemente alquilo C₀₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀ alquenilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀alquinilo C₂₋₁₀, alquil C₁₋₁₀tioalquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀tioalquenilo C₂₋₁₀, alquil C₁₋₁₀tioalquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₁₀, cicloalquenil C₃₋₈alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₈ alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquenil C₃₋₈alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil C₃₋₈alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquenil C₃₋₈alquinilo C₂₋₁₀, heterocicliil-alquilo C₀₋₁₀, heterocicliil-alquenilo C₂₋₁₀, heterocicliil-alquinilo C₂₋₁₀, aril-alquilo C₀₋₁₀, aril-alquenilo C₂₋₁₀, aril-alquinilo C₂₋₁₀, hetaril-alquilo C₀₋₁₀, hetaril-alquenilo C₂₋₁₀ o hetaril-alquinilo C₂₋₁₀, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, -CF₃, -OCF₃, -OR^{77b}, -NR^{77b}R⁸⁷, -C(O)R^{77b}, -CO₂R^{77b}, -CONR^{77b}R⁸⁷, -NO₂, -CN, -S(O)_{j_{5a}}R^{77b}, -SO₂NR^{77b}R⁸⁷, -NR^{77b}C(=O)R⁸⁷, -NR^{77b}C(=O)OR⁸⁷, -NR^{77b}C(=O)NR⁷⁸R⁸⁷, -NR^{77b}S(O)_{j_{5a}}R⁸⁷, -C(=S)OR^{77b}, -C(=O)SR^{77b}, -NR^{77b}C(=NR⁸⁷)NR⁷⁸R⁸⁸, -NR^{77b}C(=NR⁸⁷)OR⁷⁸, -NR^{77b}C(=NR⁸⁷)SR⁷⁸, -OC(=O)OR^{77b}, -OC(=O)NR^{77b}R⁸⁷, -OC(=O)SR^{77b}, -SC(=O)OR^{77b}, -P(O)OR^{77b}OR⁸⁷ o -SC(=O)NR^{77b}R⁸⁷ independientes;
- 15 cada uno de R^{77b}, R⁸⁷ y R⁸⁸ es independientemente alquilo C₀₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀alquenilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀alquinilo C₂₋₁₀, alquil C₁₋₁₀tioalquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀tioalquenilo C₂₋₁₀, alquil C₁₋₁₀tioalquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₁₀, cicloalquenil C₃₋₈alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₈alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquenil C₃₋₈alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil C₃₋₈alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquenil C₃₋₈alquinilo C₂₋₁₀, heterocicliil-alquilo C₀₋₁₀, heterocicliil-alquenilo C₂₋₁₀, heterocicliil-alquinilo C₂₋₁₀, alquil C₁₋₁₀carbonilo, alquenil C₂₋₁₀-carbonilo, alquinil C₂₋₁₀carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀carbonilalquilo C₁₋₁₀, monoalquil C₁₋₁₀aminocarbonilo, dialquil C₁₋₆aminocarbonilo, mono(aril)aminocarbonilo, di(aril)aminocarbonilo o alquil C₁₋₁₀(aril)aminocarbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, ciano, hidroxilo, nitro, alcoxi C₁₋₁₀, -SO₂N(alquil C₀₋₄)(alquilo C₀₋₄) o -N(alquil C₀₋₄)(alquilo C₀₋₄) independientes;
- 20 o cada uno de R^{77b}, R⁸⁷ y R⁸⁸ es independientemente aril-alquilo C₀₋₁₀, aril-alquenilo C₂₋₁₀, aril-alquinilo C₂₋₁₀, hetaril-alquilo C₀₋₁₀, hetaril-alquenilo C₂₋₁₀, hetaril-alquinilo C₂₋₁₀, mono(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, mono(aril)aminoalquilo C₁₋₆, di(aril)aminoalquilo C₁₋₆ o -N(alquil C₁₋₆)-alquil C₁₋₆-arilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, ciano, nitro, -O(alquilo C₀₋₄), alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, haloalquenilo C₂₋₁₀, haloalquinilo C₂₋₁₀, -COOH, alcoxi C₁₋₄carbonilo, -CON(alquil C₀₋₄)(alquilo C₀₋₁₀), -SO₂N(alquil C₀₋₄)(alquilo C₀₋₄) o -N(alquil C₀₋₄)(alquilo C₀₋₄) independientes;
- 30 cada uno de j₁, j_{1a}, j₁₁ y j_{5a} es independientemente 0, 1 ó 2; y aa es 0 ó 1

con la condición de que el compuesto no sea



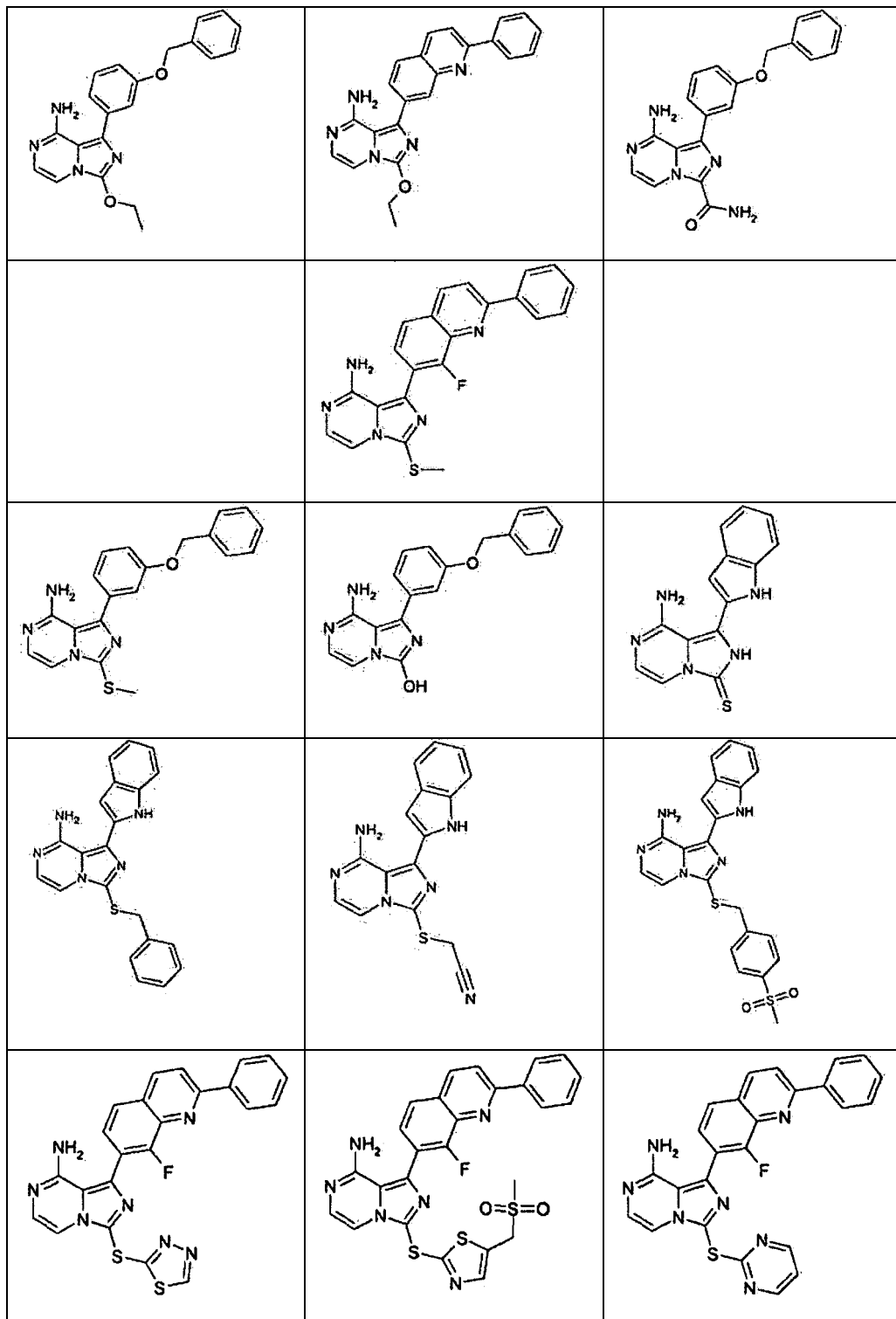
- 35 (ácido 2-[[8-amino-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-yl]tio]-acético); o



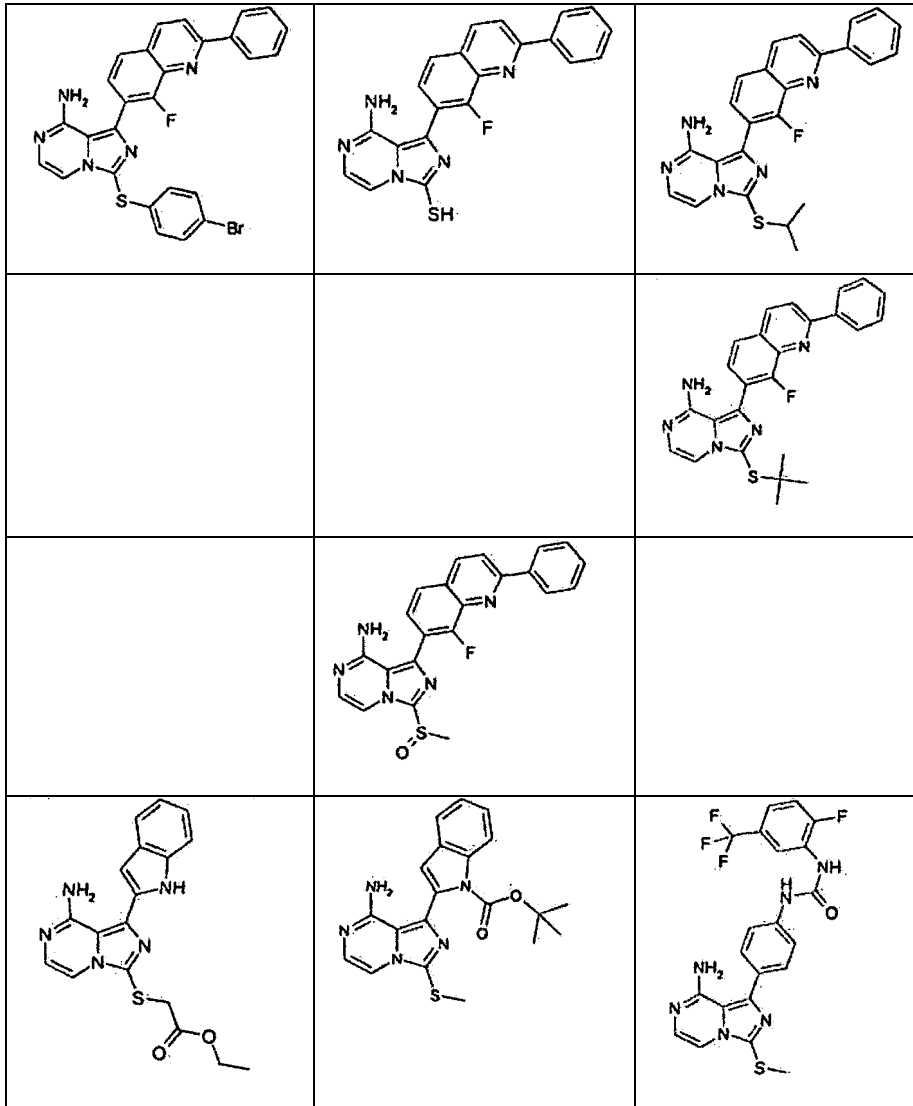
(1-(1H-indol-2-yl)-3-(metiltio)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina).

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X₃ y X₅ son N; y X₄, X₆ y X₇ son C.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R¹ es -OR⁴.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R¹ es -CONR⁴R⁵.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R¹ es -S(O)_jR⁴.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

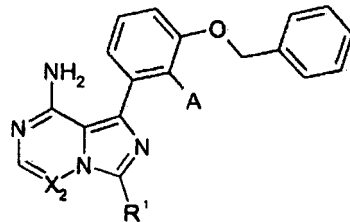


(continuación)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

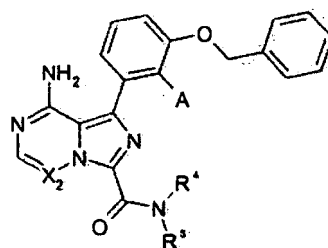


5

en la que X_2 es CH, A es H o F, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| | | | | |
|--|--|----------------|---|---|
| XCH ₃ | X <i>i</i> Pr | X- <i>t</i> Bu | X-(CH ₂) ₂ CH ₃ | X-(CH ₂) ₃ CH ₃ |
| X-(CH ₂) ₂ OCH ₃ | X-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

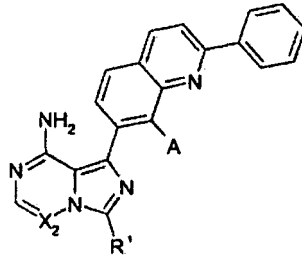
o



5 en la que X₂ es CH, A es H o F, y NR⁴R⁵ es uno cualquiera de:

| | | | |
|---|--|---|---|
| N(CH ₃) ₂ | N(CH ₂ CH ₃) ₂ | NH(CH ₃) | NH(CH ₂ CH ₃) |
| NH(CH ₂) ₂ OCH ₃ | NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | N(CH ₃)(CH ₂) ₂ OCH ₃ | N(CH ₃)(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ |
| NCH ₃ (CH ₂ CH ₃) | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

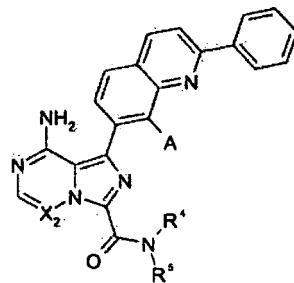
o



en la que X_2 es CH, A es H o F, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

o

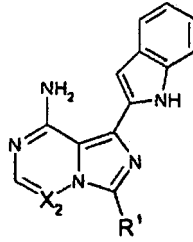


5

en la que X_2 es CH, A es H o F, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

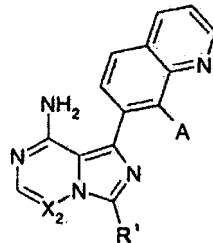
o



en la que X_2 es CH, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| X-etilo | XiPr | X-tBu | X-(CH ₂) ₂ CH ₃ | X-(CH ₂) ₃ CH ₃ |
|--|--|---------------|---|---|
| X-(CH ₂) ₂ OCH ₃ | X-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

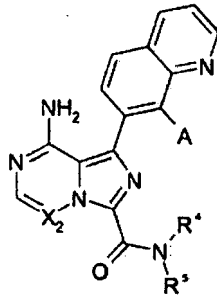
5 o



en la que X_2 es CH, A es H o F, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH ₃ | XiPr | X-tBu | X-(CH ₂) ₂ CH ₃ | X-(CH ₂) ₃ CH ₃ |
|--|--|---------------|---|---|
| X-(CH ₂) ₂ OCH ₃ | X-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

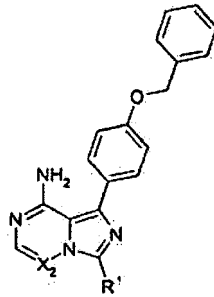
o



en la que X_2 es CH, A es H o F, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| | | | |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

o

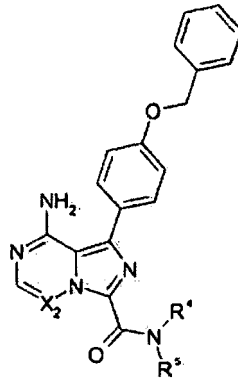


5

en la que X_2 es CH, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| | | | | |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| XCH_3 | X/Pr | X-tBu | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3OH_3$ |
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

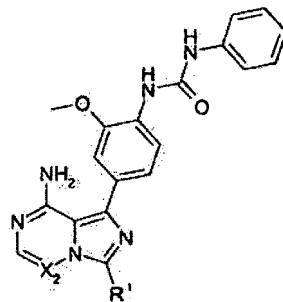
o



en la que X_2 es CH, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

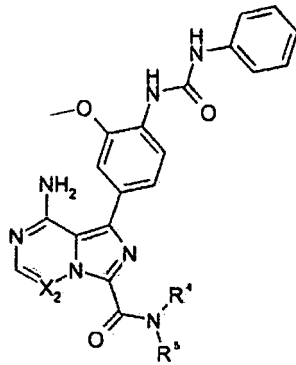
| | | | |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

5 o



en la que X_2 es CH, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH ₃ | XiPr | X-tBu | X-(CH ₂) ₂ CH ₃ | X-(CH ₂) ₃ CH ₃ |
|--|--|---------------|---|---|
| X-(CH ₂) ₂ OCH ₃ | X-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

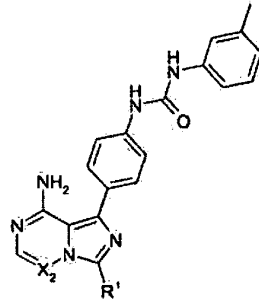


en la que X₂ es CH, y NR⁴R⁵ es uno cualquiera de:

| | | | |
|---|--|---|---|
| N(CH ₃) ₂ | N(CH ₂ CH ₃) ₂ | NH(CH ₃) | NH(CH ₂ CH ₃) |
| NH(CH ₂) ₂ OCH ₃ | NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | N(CH ₃)(CH ₂) ₂ OCH ₃ | N(CH ₃)(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ |
| NCH ₃ (CH ₂ CH ₃) | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

5

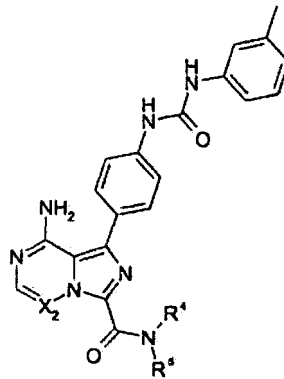
o



en la que X_2 es CH, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | X/Pr | X-tBu | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

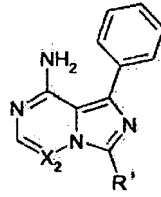
o



5 en la que X_2 es CH, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

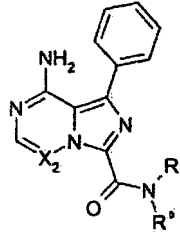
o



en la que X_2 es CH, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | X/Pr | X-tBu | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

o

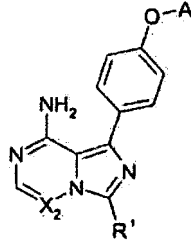


5

en la que X_2 es CH, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

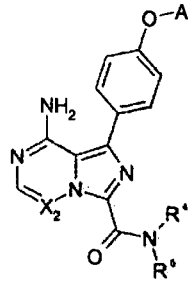
o



en la que X_2 es CH, A es H o Me, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

o

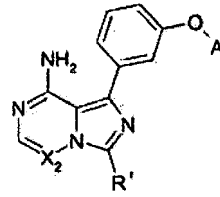


5

en la que X_2 es CH, A es H o Me, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

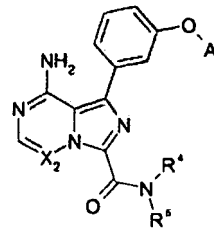
o



en la que X_2 es CH, A es H o Me, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

o

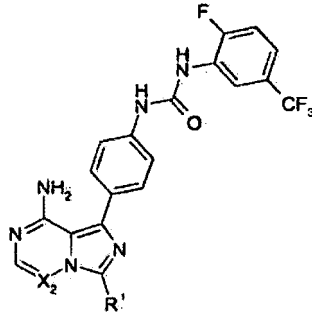


5

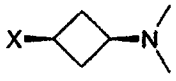
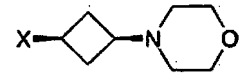
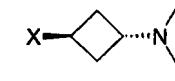
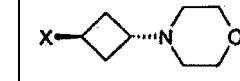
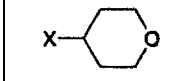
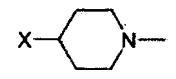
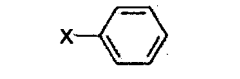
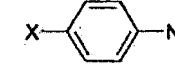
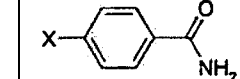
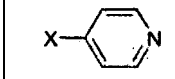
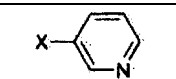
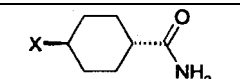
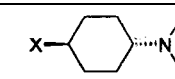
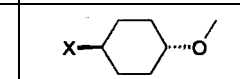
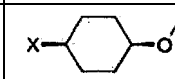
en la que X_2 es CH, A es H o Me, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

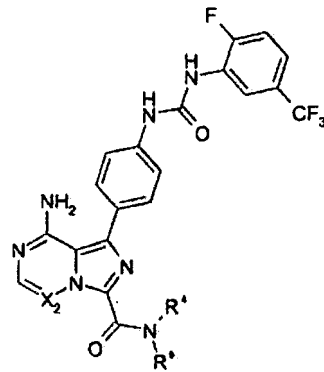
o



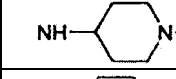
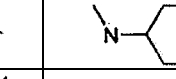
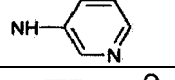
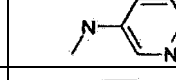
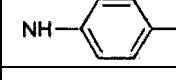
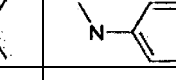
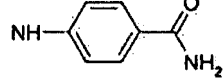
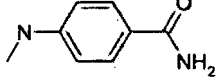
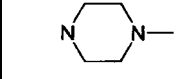


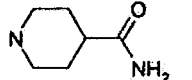
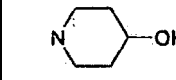

en la que X_2 es CH, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|--|--|--|---|--|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

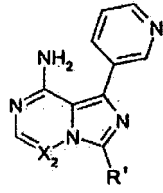
o



5 en la que X_2 es CH, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
|---|---|---|---|
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

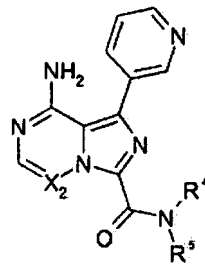
o



en la que X_2 es CH, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

o

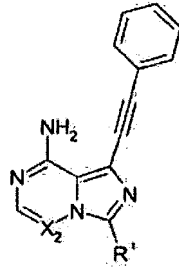


5

en la que X_2 es CH, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

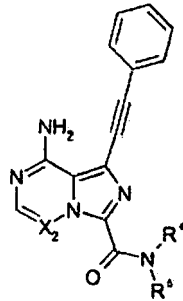
o



en la que X_2 es CH, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

o

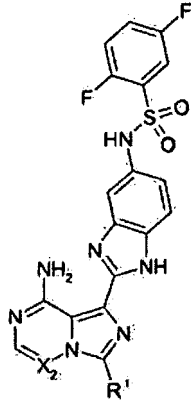


5

en la que X_2 es CH, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
|-------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

o

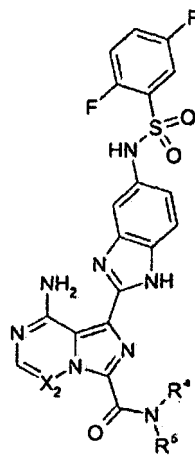


en la que X_2 es CH, R^1 es $-XR^a$, X es S u O, y XR^a es uno cualquiera de:

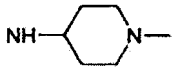
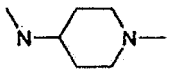
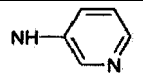
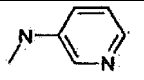
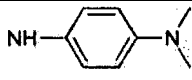
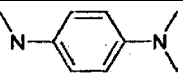
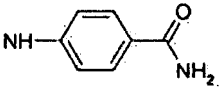
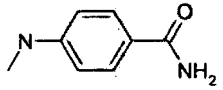
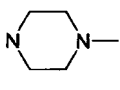


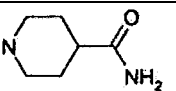
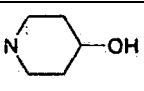

| XCH_3 | $XiPr$ | $X-tBu$ | $X-(CH_2)_2CH_3$ | $X-(CH_2)_3CH_3$ |
|-------------------|-----------------------|---------------|------------------|------------------|
| $X-(CH_2)_2OCH_3$ | $X-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | X-ciclobutilo | X-ciclopentilo | X-ciclohexilo |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

5

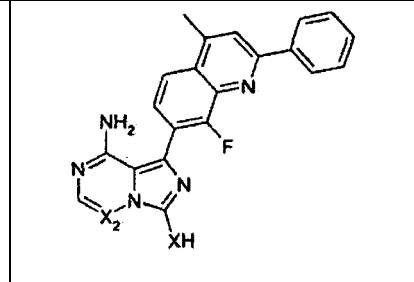
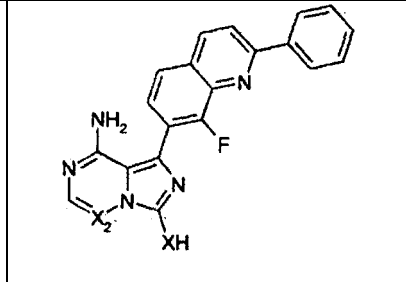
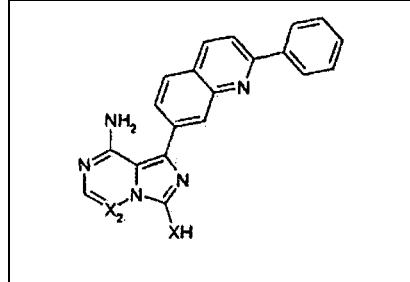
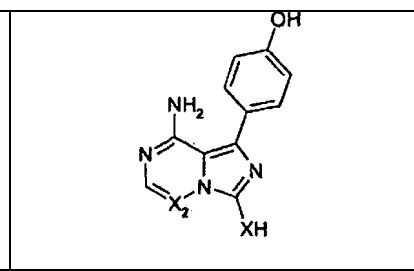
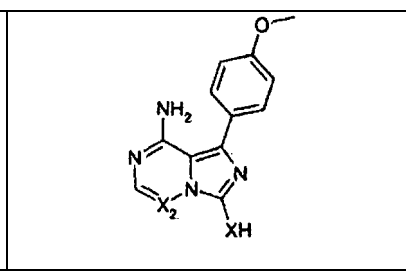
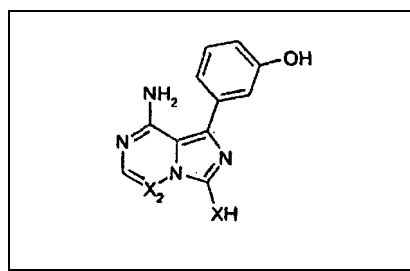
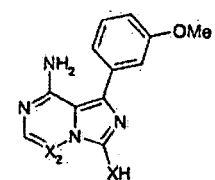
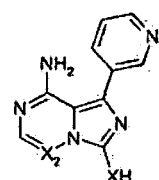
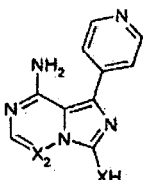
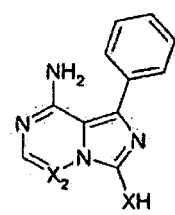
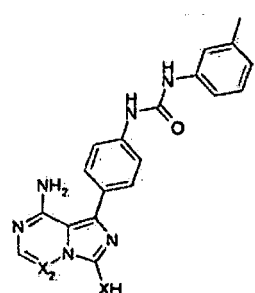
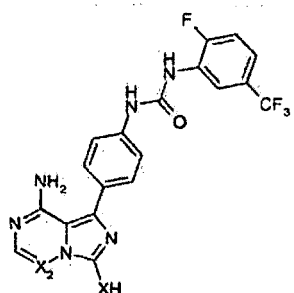
o



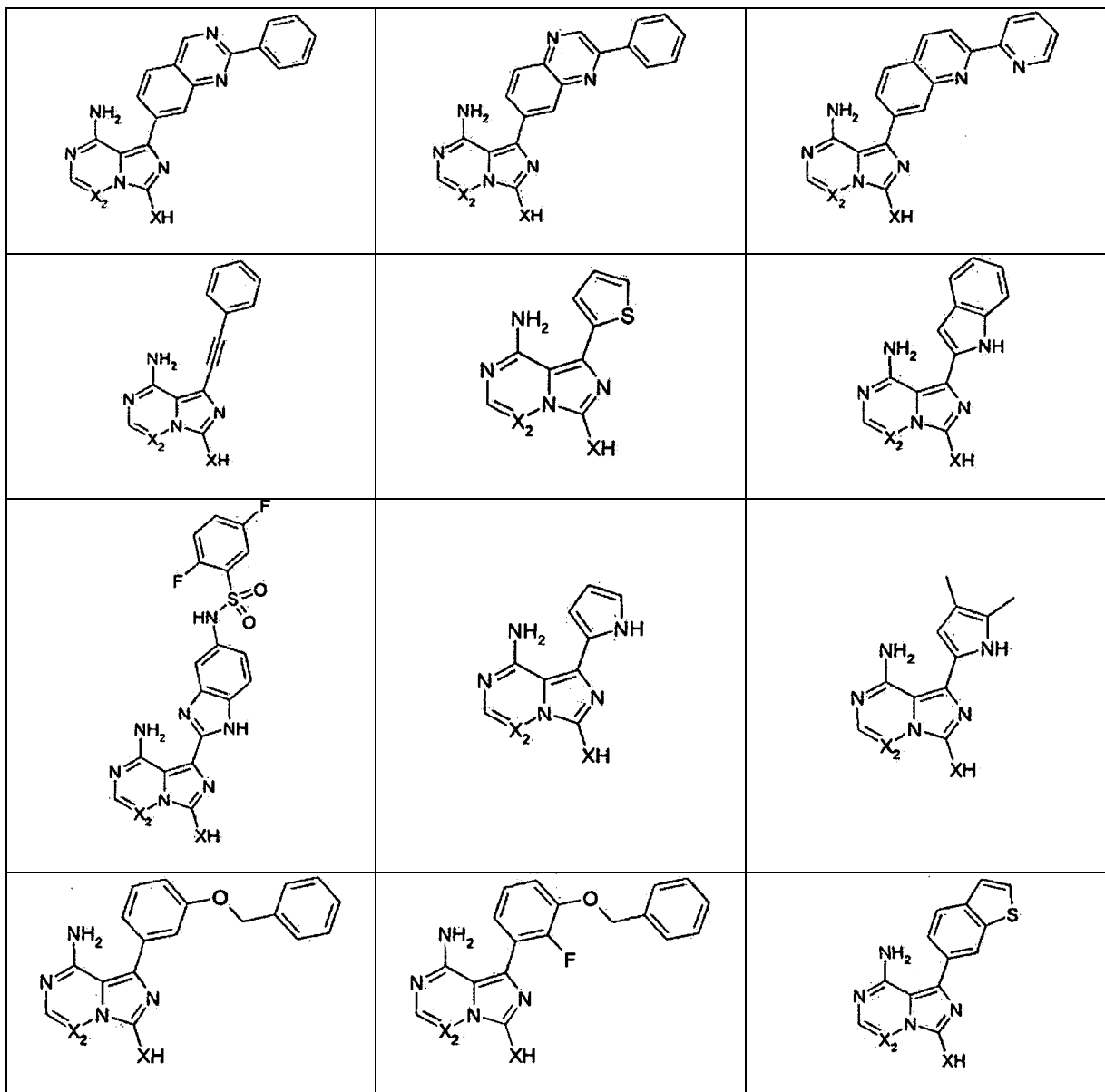
en la que X_2 es CH, y NR^4R^5 es uno cualquiera de:

| | | | |
|---|---|--|---|
| $N(CH_3)_2$ | $N(CH_2CH_3)_2$ | $NH(CH_3)$ | $NH(CH_2CH_3)$ |
| $NH(CH_2)_2OCH_3$ | $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | $N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$ | $N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| $NCH_3(CH_2CH_3)$ | NHPh |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

o uno cualquiera de



(continuación)



en las que X_2 es CH, y X es O o S;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una afección que está mediada por la actividad proteína quinasa.
- 10 10. El compuesto de la reivindicación 9 en el que la actividad de dicha proteína quinasa influye en la angiogénesis, la permeabilidad vascular, la respuesta inmune, la apoptosis celular, el crecimiento tumoral o la inflamación.
11. El compuesto de la reivindicación 9 en el que la afección mediada por la actividad proteína quinasa es un trastorno hiperproliferativo.
- 15 12. El compuesto de la reivindicación 9 en el que la afección mediada por la actividad proteína quinasa es una o más úlceras; una o más úlceras causadas por una infección bacteriana o fúngica; úlceras de Mooren; una o más úlceras que son un síntoma de colitis ulcerosa; enfermedad de Lyme, sepsis o infección por Herpes simple, Herpes Zoster,

- virus de inmunodeficiencia humana, parapoxvirus, protozoos, toxoplasmosis, enfermedad de von Hippel Lindau, penfigoide, psoriasis, enfermedad de Paget o enfermedad de riñón poliquístico, fibrosis, sarcoidosis, cirrosis, tiroiditis, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, exudados, líquido ascítico, efusiones pleurales, edema pulmonar, edema cerebral o edema después de quemaduras, traumatismo, radiación, apoplejía, hipoxia, isquemia, síndrome de hiperestimulación ovárica, preeclampsia, menometrorragia, endometriosis, inflamación crónica, lupus sistémico, glomerulonefritis, sinovitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, glomerulonefritis, artritis reumatoide y osteoartritis, esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, anemia falciforme, una afección ocular tal como edema ocular o macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomy radial, uveítis, vitritis, miopía, fosas ópticas, desprendimiento de retina crónico, complicaciones postratamiento con láser, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt, enfermedad de Eales, retinopatía o degeneración macular, síndrome de Crow-Fukase (POEMS), una afección diabética tal como glaucoma por diabetes mellitus insulino dependiente, retinopatía diabética o microangiopatía o una afección vascular tal como aterosclerosis, reestenosis, lesión de reperfusión/isquemia, oclusión vascular, malformación venosa o enfermedad obstructiva de la carótida.
- 5
- 10
- 15
13. El compuesto de la reivindicación 9 en el que la afección mediada por la actividad proteína quinasa es cáncer.
14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que el cáncer es un tumor sólido, un sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, un rhabdomyosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, un tumor maligno hematopoyético, líquido ascítico maligno, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma o leucemia.