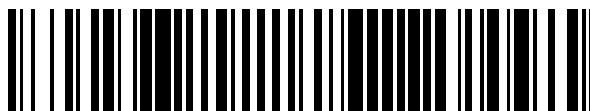


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 087**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2009 E 09790729 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2318407**

54 Título: **Inhibidores de la pirazolopiridina quinasa**

30 Prioridad:

23.07.2008 US 82929 P

25.03.2009 US 163176 P

23.12.2008 US 140101 P

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

26.04.2013

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)
130 Waverly Street
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**JIMENEZ, JUAN-MIGUEL;
FRAYSSE, DAMIEN;
SETTIMO, LUCA;
BRENCHLEY, GUY y
BOYALL, DEAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 402 087 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 pirazolopiridina quinasa

Referencia cruzada con la solicitud relacionada

5 La presente solicitud reivindica la prioridad respecto de las solicitudes provisionales de Estados Unidos números de serie 61/082.929, presentada el 23 de julio de 2008, 61/140.101, presentada el 23 de diciembre de 2008 y 61/163.176, presentada el 25 de marzo de 2009.

Antecedentes de la invención

10 Las proteína quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (véase Hardie, G and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995).

15 En general, las proteínas quinasas median la señalización intracelular al afectar a la transferencia de fosforilo desde un nucleósido trifosfato a un aceptor de proteína que está implicada en una vía de señalización. Estos acontecimientos de fosforilación actúan como interruptores moleculares de encendido/apagado que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estos acontecimientos de fosforilación son en última instancia desencadenados en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y de otro tipo. Ejemplos de tales estímulos incluyen señales de estrés ambiental y químico (por ejemplo, choque, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxinas bacterianas y citoquinas H₂O₂ (por ejemplo, interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulante de las colonias granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, la migración, la diferenciación, la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, la contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteínas, la supervivencia y la regulación del ciclo celular.

20 Las quinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.): se han identificado motivos de secuencia que corresponden generalmente a cada una de estas familias de quinasas (Véase, por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton et al., Science 1991, 253, 407-414; Hiles et al, Cell 1992, 70, 419-429; Kunz et al, Cell 1993, 73, 585-596; García-Bustos et al, EMBO J 1994, 13, 2352-2361).

30 Una serina/treonina quinasa, la proteína quinasa C-theta (PKC-theta), es un miembro de la novedosa subfamilia PKC independiente de calcio que se expresa selectivamente en las células T y en el músculo esquelético. Varias líneas de evidencia indican que la PKC-theta tiene un papel esencial en la activación de células T. Tras la estimulación antigénica de las células T, PKC-theta, pero no otras isoformas de PKC, transloca rápidamente desde el citoplasma al lugar de contacto celular entre la célula T y la célula presentadora de antígeno (APC), donde se localiza el receptor de células T (TCR) en una región denominada el cúmulo central activación supramolecular (cSMAC) (Monks et al., 1997, Nature, 385: 83-86; Monks et al., 1998, Nature, 395: 82-86).

35 Se ha descrito que PKC-theta activa selectivamente los factores de transcripción AP-1 y NF- κ B e integra las señales coestimuladoras TCR y CD28 que conducen a la activación del elemento de respuesta a CD28 (CD28RE) en el promotor de IL-2 (Baier-Bitterlich et al., 1996, Mol. Cell. Biol., 16: 1842-1850; Coudronniere et al, 2000, PNAS, 97: 3394-3399). La función específica de PKC-theta en la coestimulación CD3/CD28 de las células T se pone de relieve en un estudio en el que la expresión de un mutante PKC-theta sin actividad quinasa o PKC-theta antisentido inhibía independientemente de la dosis la activación de NF- κ B coestimulada por CD3/CD28, pero no la activación de NF- κ B estimulada por TNF- α . Esto no se observó con otras isoformas de PKC (Lin et al., 2000, Mol. Cell. Biol., 20: 2933-2940). El reclutamiento de PKC-theta a la SMAC está mediado por su extremo dominio regulador N-terminal y es necesaria para la activación de células T, ya que un fragmento catalítico de PKC-theta sobre-expresado no se translocaba y era incapaz de activar NF- κ B, mientras que un dominio quimera de unión a la membrana del dominio Lck catalítico de PKC-theta era capaz de reconstituir la señalización (Bi et al., 2001, Nat. Immunol., 2:556-563).

40 La translocación de PKC-theta a la SMAC parece estar mediada por un mecanismo en gran medida independiente de PLC- γ /DAG, involucrando Vav y P13 quinasa (Villalba et al, 2002, JCB 157: 253-263), mientras que la activación de PKC-theta requiere el aporte de varios componentes de señalización incluyendo Lck, ZAP-70, SLP-76, PLC- γ , Vav y P13 quinasa (Liu et al, 2000, JBC, 275: 3606-3609; Herndon et al, 2001, J. Immunol, 166: 5654-5664; Dienz et al, 2002, J. Immunol, 169: 365-372; Bauer et al, 2001 JBC, 276: 31627-31634). Estos estudios bioquímicos en las células T humanas han ganado credibilidad a partir de los estudios realizados en ratones con PKC-theta desactivado, que han confirmado un papel crucial para esta enzima en la función de la célula T. Los ratones PKC-theta-/- son sanos y fértiles, tienen un sistema inmunitario desarrollado normalmente, pero presentan defectos profundos en la activación de células T maduras (Sun et al., 200, Nature, 404:402-407). Las respuestas proliferativas a la coestimulación de TCR y TCR/CD28 estaban inhibidas (> 90%) al igual que las respuestas in vivo al antígeno. De acuerdo con los estudios realizados en las células T humanas, la activación de los factores de transcripción AP-1 y NF- κ B fue anulada, resultando en un déficit grave en la producción de IL-2 y la regulación al alza de IL-2 (Baier-Bitterlich et al., 1996, MBC, 16, 1842; Lin et al., 2000, MCB, 20, 2933; Courdonniere, 2000, 97,

3394). Más recientemente, los estudios realizados en ratones deficientes en PKC-theta han indicado un papel para PKC-theta en el desarrollo de modelos de ratones de enfermedades autoinmunitarias, como la esclerosis múltiple (EM), la artritis reumatoide (AR) y la enfermedad del intestino irritable (IBD) (Salek-Ardakani et al, 2006; Tan et al, 2006; Healy et al, 2006; Anderson et al, 2006). En estos modelos, los ratones deficientes en PKC-theta mostraron una marcada reducción en la gravedad de la enfermedad que se asocia con un defecto profundo en el desarrollo y la función efectora de las células T autorreactivas.

Además de su papel en la activación de las células T, se ha descrito que PKC-theta mediaba en la señal de supervivencia desencadenada por el éster de forbol que protege a las células T de Fas y apoptosis inducida por UV (Villalba et al., 2001, J. Immunol. 166: 5955-5963; Bertolotto et al, 2000, 275: 37246 a 37250). Esta función pro-supervivencia es de interés porque el gen PKC-theta humano ha sido cartografiado en el cromosoma 10 (10p15), una región asociada con mutaciones que conducen a leucemias de células T y linfomas (Erdel et al, 1995, Genomics, 25: 295-297; Verma et al., 1987, J. Cancer Res. Clin. Oncol, 113: 192-196).

In vivo, el papel de PKC-theta en la respuesta inmunitaria a la infección depende del tipo de patógeno conocido. Los ratones deficientes en PKC-theta provocan respuestas Th1 normales y citotóxicas mediadas por linfocitos T a varias infecciones virales y al parásito protozoario, *Leishmania major* y eliminan efectivamente estas infecciones (Marsland et al, 2004; Berg-Brown et al., 2004; Marsland et al., 2005; Giannoni et al., 2005). Sin embargo, los ratones deficientes en PKC-theta son incapaces de presentar respuestas normales a las células T Th2 contra el parásito *Nippostrongylus brasiliensis* y ciertos alérgenos (Marsland et al, 2004; Salek-Ardakani et al., 2004) y son incapaces de eliminar la infección por *Listeria monocytogenes* (Sakowicz-Burkiewicz et al., 2008). Es evidente que en algunas circunstancias, el requisito de PKC-theta en la activación de células T puede ser excluida y es probable que esto implica el suministro de señales adicionales a las células T, ya sea a partir de células del sistema inmunitario innato o directamente desde el patógeno en forma de patrones moleculares asociados al patógeno (PAMPs) (Marsland et al., 2007)

Más recientemente, los estudios realizados en ratones deficientes en PKC-theta han indicado un papel para PKC-theta en el desarrollo de modelos de ratones de enfermedades autoinmunitarias, como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria del intestino. En todos los casos examinados, los ratones deficientes en PKC-theta mostraron una marcada reducción en la gravedad de la enfermedad que se asocia con un defecto profundo en el desarrollo de una clase recién descubierta de las células T, las células Th17 (Salek-Ardakani et al, 2006.; Tan et al, 2006; Healy et al, 2006; Anderson et al., 2006; Nagahama et al., 2008). Por consiguiente, PKC-theta parece ser esencial para el desarrollo de células Th 17 autorreactivas patogénicas en el contexto de la autoinmunidad. Estas observaciones apoyan la idea de que centrarse en PKC-theta proporcionará una forma de dirigir las respuestas de las células T autoinmunitarias, dejando muchas respuestas de células T (por ejemplo, a las infecciones virales) intactas.

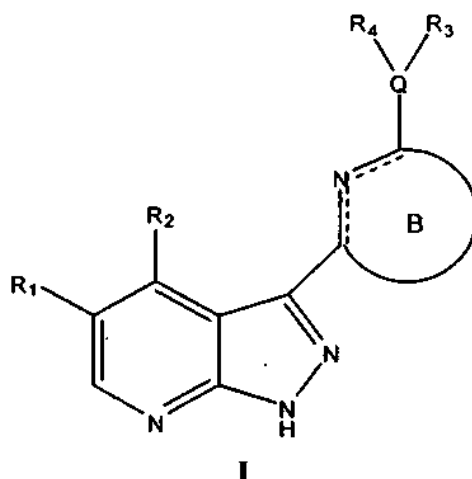
Además de su papel en la activación de las células T, PKC-theta media en la señal de supervivencia desencadenada por el éster de forbol que protege a las células T de la apoptosis inducida por Fas y por radiación UV (Villalba et al., 2001, J. Immunol. 166: 5955-5963; Bertolotto et al., 2000, 275: 37246-37250). Esta función pro-supervivencia es de interés porque el gen humano PKC-theta ha sido cartografiado en el cromosoma 10 (10p15), una región asociada con mutaciones que conducen a leucemias de células T y linfomas (Erdel et al., 1995, Genomics 25: 295-297; Verma et al., 1987, J. Cancer Res. Clin. Oncol., 113: 192-196).

En conjunto, estos datos indican que PKC-theta es un objetivo atractivo para la intervención terapéutica en trastornos inflamatorios, trastornos inmunitarios, linfomas y leucemias de células T.

En consecuencia, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos útiles como inhibidores de proteína quinasa. En particular, sería deseable desarrollar compuestos que fuesen útiles como inhibidores de la PKC-theta, particularmente dados los tratamientos inadecuados disponibles actualmente para la mayoría de los trastornos implicados en su activación. El documento WO2004/014368 A1 divulga 3-pirrolil-piridopirazoles como inhibidores de la quinasa.

Sumario de la invención

Esta invención proporciona, en general, los compuestos que son útiles como inhibidores de quinasa. En una realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

R₁ es -H, halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂ alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b.

R₂ es -H, halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂ alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b.

Q es -N-, -O- o -S-.

El anillo B es un anillo heteroaromático monocíclico de 6 elementos opcionalmente condensado con un anillo aromático o no aromático y el anillo B está opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_c.

Y es -Y1-Q1.

Y 1 está ausente o alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno de Y1 están opcional e independientemente sustituidos con G' en el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; e Y1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d. Q1 está ausente o un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y Q1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b; en el que cuando B está sustituido con Y entonces Y1 y Q1 no son ninguno ausente.

R₃ está ausente, -H o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a.

R₄ es un alifático C1-C10, en el que hasta tres unidades de metileno de R₄ están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y R₄ está opcional e independientemente sustituido con un anillo C e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o R₄ es el anillo C.

El anillo C es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 elementos que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre opcional e independientemente sustituido con un Z o independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b.

Z es -Y2-Q2.

Y2 está ausente o alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno de Y2 están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y Y2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d. Q2 está ausente, un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y Q2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_e; en el que cuando C está sustituido con Z entonces Y2 y Q2 no son ninguno ausente.

Cada R' es independientemente -H o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a.

Cada J_a es independientemente halógeno, -OR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -CN, -NO₂ u oxo.

Cada J_b es independientemente halógeno, -OR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -CN, -NO₂, oxo o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a.

Cada J_c es independientemente halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)R, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂ o alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b.

Cada J_d es independientemente halógeno, -OH, -NH₂, -C(O)H, -C(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -CN o -NO₂. Cada J_e es independientemente halógeno, -OH, -NH₂, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -CN, -NO₂ oxo, alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y el grupo alifático está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d o J_e es cicloalifático C3-8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b.

Cada R es independientemente -H o alquilo C1-C6.
Cada p es independientemente 0, 1 o 2.

5 En una realización, la presente invención es un compuesto para uso en un método de tratamiento o prevención de un trastorno mediado por la proteína quinasa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición de la presente invención.

En una realización, la presente invención es la fabricación de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición de la presente invención para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno mediado por la proteína quinasa en un sujeto.

10 En otra realización, los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y las composiciones de la presente invención también son útiles para el estudio de quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de transducción de señales intracelulares mediadas por dichas quinasas y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinasa

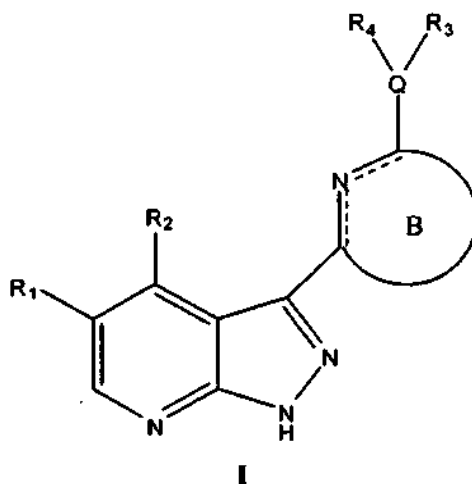
Descripción detallada de la invención

15 Esta invención se refiere a compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones (tales como, composiciones farmacéuticas), útiles como inhibidores de proteína quinasa

En una realización, los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones de la presente invención son eficaces como inhibidores de PKC theta

20 Los compuestos de esta invención incluyen los descritos en general en la presente memoria y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies divulgadas en la presente memoria. Como se usa en la presente memoria, las definiciones definidas en la presente memoria se aplicarán a menos que se indique lo contrario. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

En una realización los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 R₁ es -H, halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂ alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b.

R₂ es H, halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂ alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b.

35 Q es -N-, -O- o -S-.

El anillo B es un anillo heteroaromático monocíclico de 6 elementos opcionalmente condensado con un anillo aromático o no aromático y el anillo B está opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_c.

Y es -Y1-Q1.

40 Y1 está ausente o alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno de Y1 están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; e Y1 está opcional e

independientemente sustituido con uno o más J_d .

Q1 está ausente o un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y Q1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b ; en el que cuando B está sustituido con Y entonces Y1 y Q1 no son ninguno ausente.

R_3 está ausente, -H o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a .

R_4 es un alifático C1-C10, en el que hasta tres unidades de metileno de R_4 están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y R_4 está opcional e independientemente sustituido con un anillo C e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a , o R_4 es el anillo C.

El anillo C es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 elementos que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre opcional e independientemente sustituido con un Z o independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b .

Z es -Y2-Q2.

Y2 está ausente o alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno de Y2 están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y Y2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d .

Q2 está ausente, un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 elementos que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y Q2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_e ; en el que cuando C está sustituido con Z entonces Y2 y Q2 no son ninguno ausente;

Cada R es independientemente -H o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a . Cada J_a es independientemente halógeno, -OR, -N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -CN, -NO₂ o oxo.

Cada J_b es independientemente halógeno, -OR, -N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -CN, -NO₂, oxo o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a .

Cada J_c es independientemente halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂ o alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a , o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b .

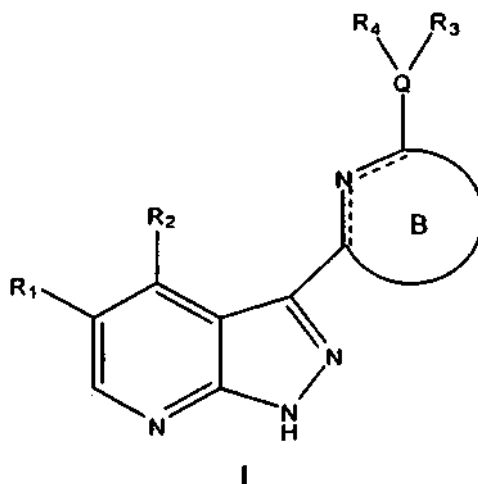
Cada J_d es independientemente halógeno, -OH, -NH₂, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -CN o -NO₂.

Cada J_e es independientemente halógeno, -OH, -NH₂, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -CN, -NO₂, oxo, alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno están opcional e independientemente sustituidos con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y el grupo alifático está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d o J_e es cicloalifático C3-8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b .

Cada R es independientemente -H o alquilo C1-C6.

Cada p es independientemente 0, 1 o 2.

En una realización los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

R_1 es -H, halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂, alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a , o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b .

R₂ es -H, halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂ alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b.

Q es -N-, -O- o -S-.

5 El anillo B es un anillo heteroaromático monocíclico de 6 elementos opcionalmente condensado con un anillo aromático o no aromático y el anillo B está opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_c.

Y es -Y1-Q1.

10 Y1 está ausente o alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno de Y1 están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; e Y 1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d.

Q1 está ausente o un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y Q1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b; en el que Y1 y Q 1 no son ninguno ausente.

15 R₃ está ausente, -H o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a.

R₄ es un alifático C1-C10, en el que hasta tres unidades de metileno de R₄ están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y R₄ está opcional e independientemente sustituido con un anillo C e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o R₄ es el anillo C.

20 El anillo C es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 elementos que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y el anillo C está opcionalmente sustituido con un Z o independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b.

25 Z es -Y2-Q2.

Y2 está ausente o alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno de Y2 están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y Y2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d.

30 Q2 está ausente, un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 elementos que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y Q2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_e; en el que Y2 y Q2 no son ninguno ausente.

35 Cada R' es independientemente -H o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a. Cada J_a es independientemente halógeno, -OR, -N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -CN, -NO₂ o oxo.

Cada J_b es independientemente halógeno, -OR, -N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -CN, -NO₂, oxo o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con J_a.

40 Cada J_c es independientemente halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂ o alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b.

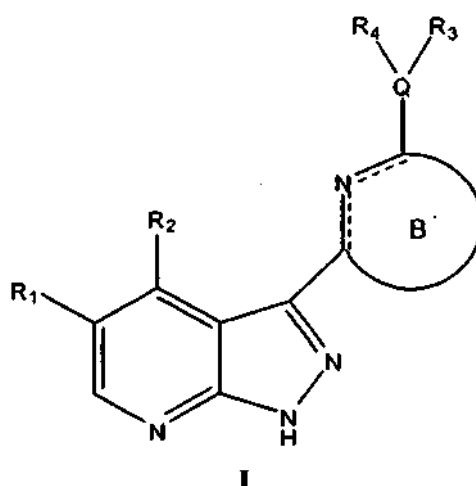
Cada J_d es independientemente halógeno, -CN o -NO₂.

45 Cada J_e es independientemente halógeno, -CN, -NO₂, oxo, alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y el grupo alifático está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d o J_e es cicloalifático C3-8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b.

Cada R es independientemente -H o alquilo C1-C6.

Cada p es independientemente 0, 1 o 2.

En una realización los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

R₁ es -H, halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂, alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente

5 sustituido con uno o más J_b.

R₂ es -H, halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂, alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b.

Q es -N-, -O- o -S-.

10 El anillo B es un anillo heteroaromático monocíclico de 6 elementos opcionalmente condensado con un anillo aromático o no aromático y el anillo B está opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_c.

Y es -Y1-Q1.

15 Y1 está ausente o es alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno de Y1 están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; e Y1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d. Q1 está ausente o es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y Q1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b; en el que Y1 y Q1 ninguno son ausentes.

20 R₃ está ausente, -H o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a.

R₄ es un alifático C1-C10, en el que hasta tres unidades de metileno de R₄ están opcional e independientemente sustituidas con G' en el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y R₄ está opcional e independientemente sustituido con un anillo C o independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o R₄ es el anillo C.

25 El anillo C es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 elementos que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y el anillo C está opcionalmente sustituido con un Z o independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b.

30 Z es -Y2-Q2.

Y2 está ausente o es alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno de Y2 están opcional e independientemente sustituidas con G' en el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y Y2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d.

35 Q2 está ausente, un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 elementos que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y Q2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_e; en el que Y2 y Q2 no son ninguno ausente.

Cada R es independientemente -H o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a.

40 Cada J_a es independientemente halógeno, -OR, -N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -CN, -NO₂ o oxo.

Cada J_b es independientemente halógeno, -OR, -N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -CN, -NO₂, oxo o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con J_a.

45 Cada J_c es independientemente halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂ o alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b.

Cada J_d es independientemente halógeno, -CN o -NO₂.

Cada J_e es independientemente halógeno, -CN, -NO₂, oxo, alifático C1-10 en el que hasta tres unidades de metileno están opcional e independientemente sustituidas con G' en el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y el grupo

alifático está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d , o J_e es cicloalifático C3-8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b .

Cada R es independientemente -H o alquilo C1-C6.

Cada p es independientemente 0, 1 o 2.

- 5 En una primera realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I en la que R_1 es -H, halógeno, alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a , o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b ;

R_2 es H, halógeno, alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a , o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente. En determinadas realizaciones R_1 no es Cl.

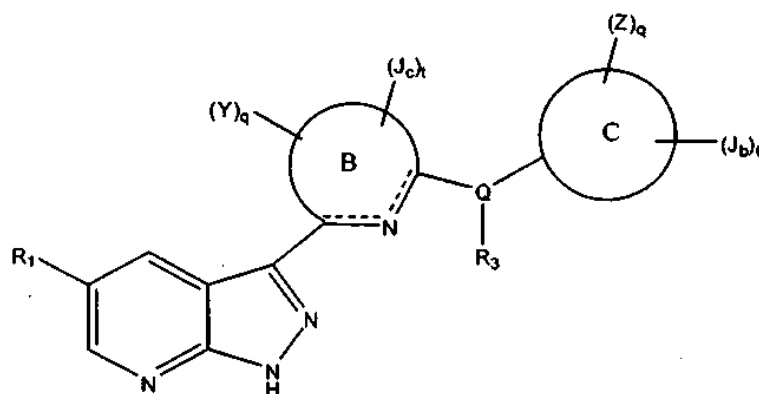
10

En una segunda realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I en la que R_2 es -H y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la primera realización.

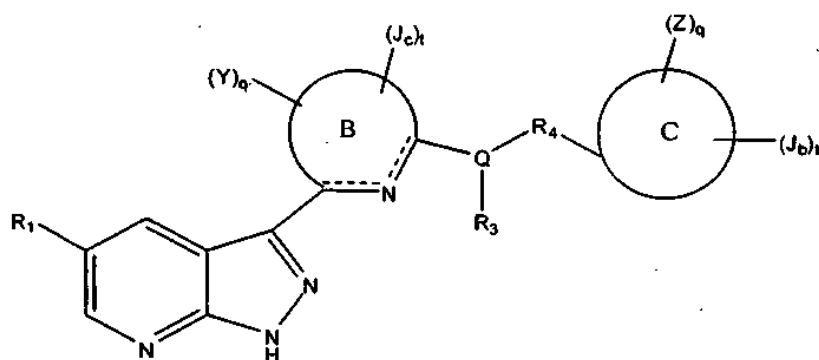
En una tercera realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I en la que R_1 es -H, halógeno o haloalquilo C1-C10 y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la primera o segunda realización. En determinadas realizaciones R_1 no es Cl.

15

En una cuarta realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural II o III:



II



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_4 es un alifático C1-C10, en el que hasta tres unidades de metileno de R_4 están opcional e independientemente sustituidas con G' en el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y R_4 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a .

20

Cada q es independientemente 0 o 1.

Cada t es independientemente 0, 1 o 2 o alternativamente t es 0 o 1-4 y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la primera a la tercera realizaciones.

En una quinta realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I, II o III en la que el anillo B es piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, isoquinolilo, quinazolinilo, piridopiridilo, piridopiradazinilo, pirrolopiridilo, pirazolopiridilo, pirrolopirimidinilo o pirrolopirazinilo, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además y opcional e independientemente sustituido con uno o más J_c y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la primera a cuarta realizaciones.

25

En una sexta realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural **I**, **II** o **III** en la que el anillo B es piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, isoquinolilo, pirrolopiridilo, pirazolopiridilo, pirrolopirimidinilo o pirrolopirazinilo, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además y opcional e independientemente sustituido con uno o más J_c y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la primera a cuarta realizaciones.

5

En una séptima realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural **I**, **II** o **III** en la que el anillo B es piridilo opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además y opcional e independientemente sustituido con uno o más J_c y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la primera a cuarta realizaciones.

10 En una octava realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural **I**, **II** o **III** en la que el anillo B es pirazinilo opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además y opcional e independientemente sustituido con uno o más J_c y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la primera a cuarta realizaciones.

15 En una novena realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural **I**, **II** o **III** en la que el anillo C está seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, diazepanilo, triazepanilo, azocanilo, diazocanilo, triazocanilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, quinolilo, quinoxalilo, indolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazocanilo, oxazepanilo, azabicyclohexilo, azabicycloheptilo, azabicyclooctilo, azabicyclononilo, azabicyclodecilo, diazabicyclohexilo, diazabicycloheptilo, azetidino, isoindolinilo, isoindolilo, dihidroindazolilo, dihidrobencimidazolilo, morfolinilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahidropirazinilo, dihidropirazinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, octahidropirrolpirazilo, octahidropirrolpiridilo, octahidropiridopirazilo, octahidropiridopiridilo, diazabicyclooctilo, diazabicyclononilo, diazabicyclodecilo, tiazepanilo y tiazocanilo en el que cada anillo está opcionalmente sustituido con un Z e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la quinta a octava reivindicaciones.

20

25

En una décima realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural **I**, **II** o **III** en la que el anillo C está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, diazabicyclooctilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, azetidino, morfolinilo, azepanilo, diazabicycloheptilo, diazabicyclooctilo, indolilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, octahidropirrolpirazilo, octahidropirrolpiridilo, octahidropiridopirazilo, octahidropiridopiridilo, tiadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, diazepanilo y oxazepanilo, en el que cada anillo está independientemente opcionalmente sustituido con un Z e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la quinta a octava reivindicaciones.

30

35

En una decimoprimerá realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural **I**, **II** o **III** en la que el anillo C está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, fenilo, piridilo, piperidinilo, piperazinilo, diazepanilo, pirrolidinilo, pirrolilo, pirrazolilo, azetidino, morfolinilo, azepanilo, 2,5-diazabicycloheptilo, indolilo, diazabicyclooctilo, indolilo, tetrahidropiridilo, octahidro-1H-pirrol[2,3-b]pirazilo, octahidropirrol[1,2-a]pirazilo y oxazepanilo, en el que cada anillo está opcionalmente sustituido con un Z e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la quinta a octava reivindicaciones.

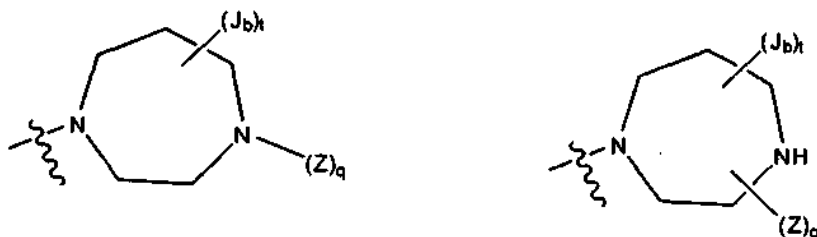
40

En una decimosegunda realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural **I**, **II** o **III** en la que el anillo C está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo, diazapanilo, pirrolidinilo, azetidino y azepanilo, en el que cada anillo está opcionalmente sustituido con un Z e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la quinta a octava reivindicaciones.

45

En una decimotercera realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural **I**, **II** o **III** en la que el anillo C está representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:

50

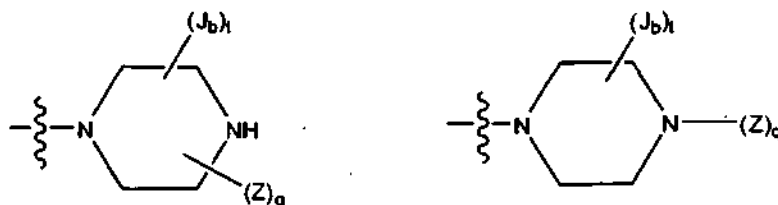


y

q es 0 o 1.

t es 0, 1 o 2 o alternativamente t es 0, 1 o más o alternativamente t es 0 o 1-4 y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la quinta a octava reivindicaciones.

- 5 En una decimocuarta realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I, II o III en la que el anillo C está representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:

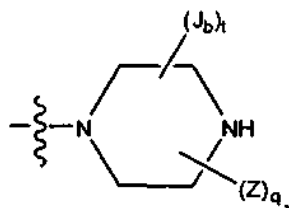


y

q es 0 o 1.

- 10 t es 0, 1 o 2 o alternativamente t es 0, 1 o más o alternativamente t es 0 o 1-4 y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la quinta a octava reivindicaciones.

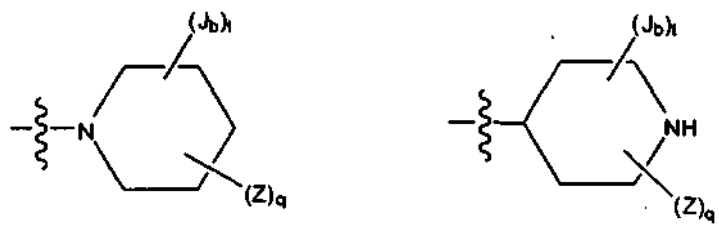
En una decimoquinta realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I, II o III en la que el anillo C está representado por una fórmula estructural representada por:



- 15 q es 0 o 1.

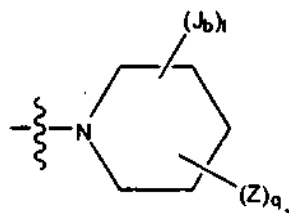
t es 0 o 1 o alternativamente t es 0, 1 o más o alternativamente t es 0 o 1-4 y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la quinta a octava reivindicaciones.

En una decimosexta realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I, II o III en la que el anillo C está representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



- 20 y
q es 0 o 1.
t es 0, 1 o 2 o alternativamente t es 0, 1 o más o alternativamente t es 0 o 1-4 y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la quinta a octava reivindicaciones.

- 25 En una décimo séptima realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I, II o III en la que el anillo C está representado por una fórmula estructural representada por:

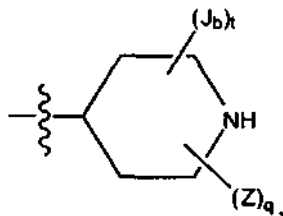


q es 0 o 1 y

t es 0 o 1 o alternativamente t es 0, 1 o más o alternativamente t es 0 o 1-4 y el resto de las variables son como se

ha descrito anteriormente o para la quinta a octava reivindicaciones.

En una decimoctava realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I, II o III en la que el anillo C está representado por una fórmula estructural representada por:



5 q es 0 o 1 y

t es 0 o 1 o alternativamente t es 0, 1 o más o alternativamente t es 0 o 1-4 y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la quinta a octava reivindicaciones. En las fórmulas estructurales de la presente memoria cuando, por ejemplo (Z)_q está unido a N, cuando q es 0 entonces N es NH.

10 En una decimonovena realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I, II o III en la que R₄ es un alifático C1-C10, en el que hasta tres unidades de metileno de R₄ están opcional e independientemente sustituidas con G' en el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y R₄ está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la primera a decimoctava realizaciones.

15 En una vigésima realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I, II o III en la que R₄ es un alifático C2-10, en el que hasta tres unidades de metileno de R₄ están opcional e independientemente sustituidas con G' en el que G' es -O- o -N(R')- y R₄ está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente o para la primera, segunda o decimonovena realización.

20 Tal como se utiliza en la presente memoria "uno o más" significa, por ejemplo, que todos los átomos de carbono sustituibles pueden estar sustituidos, por ejemplo, hasta 6 átomos de carbono, hasta 5 átomos de carbono, hasta 3 átomos de carbono, hasta 2 átomos de carbono o puede estar sustituido un átomo de carbono.

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

25 Tal como se usa en la presente memoria los términos "ausente" y "un enlace" se pueden utilizar indistintamente para referirse a que la variable no existe en esa realización, que la variable no representa un átomo o grupos de átomos.

30 El término "estable", como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que no son sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección, recuperación, almacenamiento, purificación y uso para uno o más de los propósitos divulgados en esta memoria. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

35 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en la presente memoria, significa una cadena lineal (es decir, no ramificada) o una cadena de hidrocarburo ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, pero no es aromática. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos y en otras realizaciones más los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos pueden ser grupos alquilo, alqueno o alquino lineal o ramificado. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo y terc-butilo.

40 El término "alquilo" como se usa en la presente memoria, significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. El término "alqueno" como se usa en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más dobles enlaces. El término "alquino", como se usa en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más triples enlaces.

45 El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbociclilo" o "carbocíclico") se refiere a un anillo de carbonos monocíclico no aromático que puede estar saturado o contener una o más unidades de insaturación, que tiene tres a catorce átomos de carbono en el anillo. El término incluye sistemas de anillo policíclicos condensados, espiro o puente. El término también incluye sistemas de anillo policíclicos en los que el anillo carbocíclico puede estar condensado con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos o uno o más anillos aromáticos o

combinación de los mismos, en el que el radical o punto de unión está en el anillo carbocíclico. Los sistemas de anillos bicíclicos condensados comprenden dos anillos que comparten dos átomos de anillo adyacentes, el grupo bicíclico de puente comprende dos anillos que comparten tres o cuatro átomos adyacentes en el anillo, sistemas de anillo bicíclico espiro sistemas que comparten un átomo del anillo. Ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo, ciclopropenilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

El término "heterociclo" (o "heterociclilo" o "heterocíclico") como se usan en la presente memoria se refiere a un anillo monocíclico no aromático que puede estar saturado o contener una o más unidades de insaturación, que tiene tres a catorce átomos de anillo en el que uno o más carbonos del anillo se sustituye por un heteroátomo tal como N, S u O. El término incluye sistemas de anillos heterocíclicos policíclicos condensados, espiro o con puente. El término también incluye sistemas de anillo policíclicos en los que el anillo heterocíclico puede estar condensado con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos o uno o más anillos aromáticos o combinaciones de los mismos, en el que el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico. Ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperizinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, diazepanilo, triazepanilo, azocanilo, diazocanilo, triazocanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazocanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, tiazocanilo, benzimidazolono, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, incluyendo, por ejemplo, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinil, 3-piperazinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiolanilo, benzoditianilo, dihidro-bencimidazol-2-onilo y 1,3-dihidro-imidazol-2-onilo, azabiciclohexilo, azabicicloheptilo, azabiciclooctilo, azabiciclononilo, azabiciclododecilo, diazabiciclohexilo, diazabicicloheptilo, dihidroindazolilo, dihidrobencimidazolilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahidropirazinilo, dihidropirazinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, octahidropirrolpirazilo, octahidropirrolpiridilo, octahidropiridopirazilo, octahidropiridopiridilo, diazabiciclooctilo, diazabiciclononilo y diazabiciclododecilo.

Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, los anillos bicíclicos pueden ser condensados, spiro y en puente.

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

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

El término "alcoxi", o "tioalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, unido a la molécula a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi", por ejemplo, -O-alquilo) o azufre ("tioalquilo", por ejemplo, -S-alquilo).

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalifático" y "haloalcoxi" (o "aminoalquilo", "hidroxialquilo", etc.) significan alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Este término incluye grupos alquilo perfluorados, tales como -CF₃ y -CF₂CF₃.

Los términos "halógeno", "halo" y "hal" significan F, Cl, Br o I. El término haloalifático y -O(haloalifático) incluyen grupos alifáticos monosustituídos disustituídos y trisustituídos con halo.

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande, como en "aralquilo", "aralcoxi", "ariloxialquilo" o "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos y/o heterocíclicos. El término "arilo" se puede usar indistintamente con el término "anillo de arilo".

Grupos de anillo aromáticos carbocíclicos tienen solamente átomos de carbono en el anillo (típicamente seis hasta catorce) e incluyen anillos aromáticos monocíclicos tales como fenilo y sistemas de anillo aromáticos policíclicos condensados en los que dos o más anillos aromáticos carbocíclicos están condensados entre sí. Ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También se incluyen dentro del alcance de la expresión "anillo aromático carbocíclico", como se usa en la presente memoria, es un grupo en el que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos (carbocíclico o heterocíclico), como en un anillo indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, en el que el radical o punto de unión está en el anillo aromático.

El término "heteroarilo", "heteroaromático", "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" y "grupo heteroaromático", usado solo o como parte de un resto más grande, como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a grupos de anillo heteroaromáticos que tienen cinco a catorce elementos, incluyendo anillos heteroaromáticos monocíclicos y anillos aromáticos policíclicos en los un anillo aromático monocíclico se condensa con uno o más de otro anillo aromático. Los grupos heteroarilo tienen uno o más heteroátomos en el anillo. También se incluyen dentro del alcance del término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, un grupo en el que un anillo aromático está condensado

con uno o más anillos no aromáticos (carbocíclico o heterocíclico), en el que el radical o punto de unión está en el anillo aromático. El anillo heteroaromático bicíclico 6,5, tal como se utiliza en la presente memoria, por ejemplo, es un anillo heteroaromático de seis elementos condensado con un segundo anillo de cinco elementos, en el que el radical o punto de unión está en el anillo de seis elementos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo incluyendo, por ejemplo, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, tetrazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo, benzoisoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

La expresión "grupo protector" y "grupo de protección", como se usa en la presente memoria, son intercambiables y se refieren a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales deseados en un compuesto con múltiples sitios reactivos. En ciertas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, o preferiblemente todas, de las siguientes características: a) se añade selectivamente a un grupo funcional con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es b) estable a reacciones que se producen en uno o más de los otros sitios reactivos y c) se puede eliminar selectivamente con buen rendimiento mediante reactivos que no atacan al grupo funcional desprotegido regenerado. Como se entenderá por los expertos en la técnica, en algunos casos, los reactivos no atacan a otros grupos reactivos en el compuesto. En otros casos, los reactivos también pueden reaccionar con otros grupos reactivos en el compuesto. Ejemplos de grupos protectores se detalla en Greene, TW, Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley & Sons, New York: 1999 (y otras ediciones del libro). La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en la presente memoria, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios de nitrógeno reactivo deseados en un compuesto multifuncional. Grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características ilustradas anteriormente para un grupo protector y determinados grupos protectores de nitrógeno ilustrativos también se detallan en el Capítulo 7 en Greene, TW, Wuts, P. G. en "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley & Sons, New York: 1999.

En algunas realizaciones, donde se indica una unidad de metileno de una cadena alifática está opcionalmente sustituida con otro átomo o grupo. Ejemplos de tales átomos o grupos incluyen, pero no se limitan a, G que incluye -N(R')-, -O-, -C(O)-, -C(=N-CN)-, -C(=NR')-, -C(=NOR')-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂. Estos átomos o grupos se pueden combinar para formar grupos más grandes. Ejemplos de tales grupos más grandes incluyen, pero no se limitan a -OC(O)-, -C(O)CO-, -CO₂-, -C(O)NR'-, -C(=N-CN), -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -S(O)₂N(R')-, -N(R')SO₂-, -N(R')C(O)N(R')-, -OC(O)N(R')- y -N(R')SO₂N(R')-, en la que R' es lo definido en la presente memoria.

Sólo se contemplan aquellas sustituciones y combinaciones de los grupos que dan como resultado una estructura estable. Sustituciones opcionales pueden producirse dentro de la cadena y/o en cualquier extremo de la cadena, es decir, en el punto de unión y/o también en el extremo terminal. Dos sustituciones opcionales también pueden ser adyacentes entre sí dentro de una cadena siempre y cuando el resultado sea un compuesto químicamente estable.

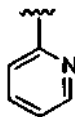
En algunas realizaciones, las sustituciones opcionales también pueden reemplazar por completo todos los átomos de carbono en una cadena. Por ejemplo, un C₃ alifático puede estar opcionalmente sustituido con -N(R')-, -C(O)- y -N(R')- para formar -N(R')C(O)N(R')- (una urea) o un C₁ alifático puede estar opcionalmente sustituido por, por ejemplo, -O-, -NH- etc. En determinados casos de estas realizaciones la cadena es un enlazador.

A menos que se indique lo contrario, si la sustitución se produce en el extremo terminal, el átomo que se sustituye está unido a un H en el extremo terminal. Por ejemplo, si -CH₂CH₂CH₃ se sustituyeran opcionalmente con -O-, el compuesto resultante podría ser -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂OH o si -CH₂CH₃ se sustituyeran opcionalmente con -O-, el compuesto resultante podría ser -OCH₃ o -CH₂CH₂OH o si -CH₂CH₃ se sustituyeran opcionalmente con -C(O)-, el compuesto resultante podría ser -C(O)CH₃ o -CH₂C(O)H.

En una realización alternativa que se especifica en la presente memoria, las cadenas alifáticas en el que hasta tres (0-3) grupos metileno están opcionalmente sustituidos con G', en el que G' es -N(R')-, -O-, -C(O)- o S(O)p-, (en el que R' y p son como se define en esta memoria) requiere al menos un grupo metileno no sustituido (-CH(sustituyente)- o -CH₂-) en la cadena. Por ejemplo, el grupo metileno en un C₁ alifático no puede estar sustituido por, por ejemplo, -OH, -NH₂ etc., para dar -OH y -NH₂ como sustituyente sin ningún grupo metileno en la cadena o ii) dos grupos metileno en un grupo alifático C₂ no pueden estar sustituidos con -C(O)- ni -O- para dar -C(O)OH. En ciertos casos de estas realizaciones alternativas, la cadena no es un enlazador, sino más bien sólo un sustituyente unido al resto de la molécula en un lugar. Estos grupos alifáticos están sustituidos adicionalmente tal como se define en la presente memoria.

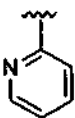
A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en la presente memoria también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, geométricas conformacionales y

rotacionales) las formas de la estructura. Por ejemplo, se incluyen en esta invención las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros (Z) y (E) de doble enlace e isómeros (Z) y (E) conformacionales. Como se entenderá por los expertos en la técnica, un sustituyente puede girar libremente alrededor de cualquier enlace giratorio. Por ejemplo, un sustituyente dibujado como



5

también representa



Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales y rotacionales de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

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

Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

15

Como se describe en la presente memoria, donde se indique que los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, será tal como se ilustra en general en la presente memoria, o como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición.

20

25

Sólo se contemplan aquellas elecciones y combinaciones de sustituyentes que resultan en una estructura estable se contemplan. Tales elecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos normales en la técnica y se pueden determinar sin experimentación indebida.

30

El término "átomo de anillo" es un átomo tal como C, N, O o S que se encuentra en el anillo de un grupo aromático, grupo cicloalquilo o anillo heterocíclico no aromático.

Un "átomo del anillo sustituible" en un grupo de anillo aromático o no aromático es un átomo de carbono o nitrógeno del anillo unido a un átomo de hidrógeno. El hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente adecuado. Así, la expresión "átomo del anillo sustituible" no incluye átomos de nitrógeno o carbono del anillo que son compartidos cuando dos anillos están condensados. Además, "átomo del anillo sustituible" no incluye átomos de nitrógeno o carbono del anillo cuando la estructura representa que ya están unidos a un resto distinto de hidrógeno.

35

Un grupo arilo opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria pueden contener uno o más átomos del anillo sustituibles, que puede estar unido a un sustituyente adecuado. Ejemplos de sustituyentes adecuados en un átomo de carbono del anillo sustituible de un grupo arilo incluye R^\oplus . R^\oplus es -Ra, -Br, -Cl, -I, -F, -ORa, -SRa, -O-CORa, -CORa, -CSRa, -CN, -NO₂, -NCS, -SO₃H, -N(RaRb), -COORa, -NRcNRcCORa, -NRcNRcCO₂Ra, -CHO, -CON(RaRb), -OC(O)N(RaRb), -CSN(RaRb), -NRcCO-Ra, -NRcCOORa, -NRcCSRa, -NRcCON(RaRb), -NRcNRcC(O)N(RaRb), -NRcCSN(RaRb), -C(=NRc)-N(RaRb), -C(=S)N(RaRb), -NRd-C(=NRc)-N(RaRb), -NRcNRaRb, -S(O)_pNRaRb, -NRcSO₂N(RaRb), -NRcS(O)_pRa, -S(O)_pRa, -OS(O)_pNRaRb o -OS(O)_pRa; en el que p es 1 o 2.

40

45

Ra-Rd son cada uno independientemente -H, un grupo alifático, grupo aromático, grupo carbocíclico o heterocíclico no aromático o -N(RaRb), tomados juntos, forman un grupo heterocíclico no aromático. El grupo heterocíclico alifático, aromático y no aromático representado por Ra-Rd y el grupo heterocíclico no aromático representado por -N(RaRb) están cada uno opcional e independientemente sustituidos con uno o más grupos representados por R#. Preferiblemente, Ra-Rd son no sustituidos.

R[#] es halógeno, R⁺, -OR⁺, -SR⁺, -NO₂, -CN, -N(R⁺)₂, -COR⁺, -COOR⁺, -NHCO₂R⁺, -NHC(O)R⁺, -NHNHC(O)R⁺, -NHC(O)N(R⁺)₂, -NHNHC(O)N(R⁺)₂, -NHNHCO₂R⁺, -C(O)N(R⁺)₂, -OC(O)R⁺, -OC(O)N(R⁺)₂, -S(O)₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -S(O)R⁺, -NHSO₂N(R⁺)₂, -NHSO₂R⁺, -C(=S)N(R⁺)₂ o -C(=NH)-N(R⁺)₂.

5 R⁺ es-H, un grupo alquilo C1-C4, un grupo arilo monocíclico, un grupo carbocíclico o heterocíclico no aromático cada uno opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, -CN, -NO₂, amina, alquilamina o dialquilamina. Preferiblemente R⁺ no está sustituido.

10 Un grupo heterocíclico o carbocíclico alifático o no aromático opcionalmente sustituido como se utiliza en la presente memoria puede contener uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados para un grupo alifático o un carbono del anillo de un grupo heterocíclico no aromático es R". R" incluye los sustituyentes enumerados anteriormente para R@ y =O, =S, =NNHR^{**}, =NN(R^{**})₂, =NNHC(O)R^{**}, =NNHCO₂ (alquilo), =NNHSO₂ (alquilo), =NR^{**}, grupo cicloalquilo espiro o grupo cicloalquilo condensado. Cada R^{**} está seleccionado independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo no sustituido o un grupo alquilo sustituido. Los ejemplos de sustituyentes en el grupo alquilo representado por R^{**} incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, haloalcoxi, o haloalquilo.

15 Cuando un grupo heterocíclico, heteroarilo o heteroaralquilo contiene un átomo de nitrógeno, este puede estar sustituido o no sustituido. Cuando un átomo de nitrógeno en el anillo aromático de un grupo heteroarilo tiene un sustituyente, el nitrógeno puede ser un nitrógeno cuaternario.

20 Una posición preferida para la sustitución de un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático es el átomo de nitrógeno del anillo. Los sustituyentes adecuados en el nitrógeno de un grupo heterocíclico no aromático o un grupo heteroarilo incluyen -R[^], -N(R[^])₂, C(O)R[^], CO₂R[^], -C(O)C(O)R[^], -SO₂R[^], SO₂N(R[^])₂, C(=S)N(R[^])₂, C(=NH)-N(R[^])₂ y -NR[^]SO₂R[^]; en el que R[^] es hidrógeno, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, anillo heterocíclico o carbocíclico o un anillo heterocíclico o carbocíclico sustituido. Ejemplos de sustituyentes en el grupo representado por R[^] incluyen alquilo, haloalcoxi, haloalquilo, alcoxialquilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, arilo, anillo carbocíclico o heterocíclico, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo o alquilcarbonilo. Preferiblemente R[^] no está sustituido.

30 Anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático que están sustituidos en un nitrógeno del anillo y unido al resto de la molécula en un átomo de carbono del anillo se dice que son N sustituidos. Por ejemplo, un grupo piperidinilo N alquilo está unido al resto de la molécula en la posición dos, tres o cuatro de anillo piperidinilo y sustituido en el nitrógeno del anillo con un grupo alquilo. Anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromáticos, tales como pirazinilo que están sustituidos en un segundo nitrógeno del anillo y unido al resto de la molécula en un segundo átomo de nitrógeno del anillo se dice que son N-heterociclos N sustituidos. Por ejemplo, un grupo N' acilo N'-pirazinilo está unido al resto de la molécula en un átomo de nitrógeno del anillo y sustituido en el segundo átomo de nitrógeno del anillo con un grupo acilo.

35 Tal como se utiliza en la presente memoria un aralquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido tanto en la porción alquilo como en la porción arilo. Salvo que se indique otra cosa, como se usa en la presente memoria aralquilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido en el resto arilo.

40 Los compuestos de la invención se definen en la presente memoria por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto por su estructura química y su nombre químico y existe un conflicto entre la estructura química y el nombre químico, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

Los compuestos de esta invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como una sal farmacéuticamente aceptable.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un compuesto que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin efectos secundarios indebidos, tales como, toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son equivalentes a una relación beneficio/riesgo razonable.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, que se incorpora aquí por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos. Las sales de adición de ácido se pueden preparar mediante 1) la reacción del compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2) aislando la sal así formada.

55 Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y

- ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.
- 5 Sales de adición de base pueden prepararse por 1) reacción del compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislando la sal así formada. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, litio y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio y calcio), amonio y N+(alquilo C1-4)4. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos divulgados en la presente memoria. Productos solubles en agua o aceite o dispersables pueden ser obtenidos mediante tal cuaternización.
- 10 Además las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando proceda, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato. Otros ácidos y bases, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser empleados en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables.
- 15 Se debe entender que esta invención incluye mezclas/combinaciones de diferentes sales farmacéuticamente aceptables y también mezclas/combinaciones de compuestos en forma libre y las sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 Además de los compuestos de esta invención, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos) y clatratos de los compuestos de esta invención también se pueden emplear en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados en la presente memoria.
- 25 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "solvato farmacéuticamente aceptable", es un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables con uno de los compuestos de la invención. El término solvato incluye hidratos (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).
- 30 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "hidrato" significa un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.
- 35 Como se usa en la presente memoria, el término "clatrato" significa un compuesto de la presente invención o una sal del mismo en la forma de una red cristalina que contiene espacios (por ejemplo, canales) que tienen una molécula huésped (por ejemplo, un disolvente o agua) atrapada en su interior.
- 40 Además de los compuestos de esta invención, los derivados farmacéuticamente aceptables o profármacos de los compuestos de esta invención también se pueden emplear en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados en esta memoria.
- 45 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar o de otra manera reaccionar en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto de esta invención. Los profármacos se pueden activar durante tal reacción en condiciones biológicas, o pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Los ejemplos de profármacos contemplados en esta invención incluyen, pero no se limitan a, análogos o derivados de compuestos de la invención que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos de la invención que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO o -ONO₂. Los profármacos generalmente se pueden preparar utilizando métodos bien conocidos, tales como los descritos en BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed).
- 50 Un "derivado farmacéuticamente aceptable" es un aducto o derivado que, tras la administración a un paciente que lo necesita, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de otra manera descrito en la presente memoria, o un metabolito o residuo del mismo. Ejemplos de derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ésteres y sales de tales ésteres.
- 55 Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier éster farmacéuticamente aceptable, sal de un éster u otro derivado o sal del mismo de un compuesto de esta invención, el cual tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o

residuo inhibitoriamente activo del mismo. Derivados o profármacos particularmente favorecidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral sea más fácilmente absorbido en la sangre) o que mejoran la liberación del compuesto original en un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) respecto a la especie original.

Profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "efectos secundarios" abarca los efectos no deseados y adversos de un tratamiento (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico). Los efectos secundarios son siempre no deseados, pero los efectos no deseados no son necesariamente adversos. Un efecto adverso de una terapia (por ejemplo, agente profiláctico o terapéutico) podría ser dañino o incómodo o peligroso. Los efectos secundarios incluyen, pero no están limitados a fiebre, escalofríos, letargia, toxicidades gastrointestinales (incluyendo ulceraciones gástricas e intestinales y erosiones), náuseas, vómitos, neurotoxicidades, nefrotoxicidades, toxicidades renales (incluyendo trastornos tales como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica), toxicidad hepática (incluyendo niveles séricos elevados de enzimas hepáticas), mielotoxicidades (incluyendo leucopenia, mielosupresión, trombocitopenia y anemia), sequedad de boca, sabor metálico, prolongación de la gestación, debilidad, somnolencia, dolor (incluyendo dolor muscular, dolor de huesos y dolor de cabeza), pérdida de cabello, astenia, mareos, síntomas extrapiramidales, acatisia, trastornos cardiovasculares y disfunción sexual.

En una realización, la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos seleccionados adecuadamente con respecto a la forma pretendida de administración y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener componentes inertes que no inhiben indebidamente la actividad biológica de los compuestos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben ser biocompatibles, por ejemplo, no tóxicos, no inflamatorios, no inmunogénicos o estar desprovistos de otras reacciones indeseables o efectos secundarios cuando se administran a un sujeto. Se pueden utilizar las técnicas estándar de formulación farmacéutica.

El vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como se usa en la presente memoria, incluye cualquier y todos los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes de la dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como se precise para la forma farmacéutica en particular. En Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) se divulgan diversos vehículos utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional es incompatible con los compuestos de la invención, tales como cuando se produce cualquier efecto biológico indeseable o de otro modo interactúa de una manera perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla como dentro del alcance de esta invención.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, estearato de alúmina, aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

Los inhibidores de proteína quinasa o sales farmacéuticas de los mismos se pueden formular en composiciones farmacéuticas para administración a un sujeto tal como se define en la presente memoria. Estas composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad del inhibidor de proteínas eficaz para tratar o prevenir un trastorno

mediado por la proteína quinasa y un vehículo farmacéuticamente aceptable, son otra realización de la presente invención.

En una realización, la presente invención es un compuesto para uso en un método de tratamiento o prevención de un trastorno mediado por una proteína quinasa en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, composición o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención como se describe en la presente memoria. En otra realización, la presente invención es el uso de una cantidad eficaz de un compuesto, composición o una sal farmacéuticamente aceptable descrita en la presente memoria para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno, que se describe en la presente memoria, en un sujeto en necesidad del mismo. En otra realización más, la presente invención es el uso de una cantidad eficaz de un compuesto, composición o una sal farmacéuticamente aceptable descrita en esta memoria para la fabricación de un medicamento, para el método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno, que se describe en la presente memoria, en un sujeto en necesidad del mismo. En una realización la enfermedad mediada por la teptoteína quinasa es una enfermedad mediada por la proteína quinasa C (PKC). En otra realización, las enfermedades mediadas por la proteína quinasa es una enfermedad mediada por la proteína quinasa C theta (PKC theta).

Como se usa en la presente memoria, los términos "sujeto", "paciente" y "mamífero" se utilizan indistintamente. Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a un animal (por ejemplo, un ave tal como un pollo, codorniz o pavo, o un mamífero), preferiblemente un mamífero incluyendo un no primate (por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, cobaya, rata, gato, perro y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, chimpancé y un ser humano) y más preferiblemente un ser humano. En una realización, el sujeto es un animal no humano tal como un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo u oveja), o un animal doméstico (por ejemplo, un perro, gato, cobaya o conejo). En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en la presente memoria, una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. En la presente invención, la respuesta biológica deseada es reducir o aliviar la gravedad, duración, progresión o aparición de un trastorno mediado por la proteína quinasa, evitar el avance de un trastorno mediado por la proteína quinasa, provocar la regresión de un trastorno mediado por la proteína quinasa, prevenir la recurrencia, desarrollo, aparición o progresión de un síntoma asociado con trastorno mediado por una proteína quinasa o mejorar o aumentar el efecto profiláctico o terapéutico(s) de otro tratamiento. La cantidad precisa de compuesto administrado a un sujeto dependerá del modo de administración, el tipo y la gravedad de la enfermedad o trastorno y de las características del sujeto, tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. También dependerá del grado, gravedad y tipo de trastorno mediado por la proteína quinasa y el modo de administración. El experto en la técnica será capaz de determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Cuando se administra conjuntamente con otros agentes, por ejemplo, cuando se administran conjuntamente con un agente para el trastorno mediado por la proteína quinasa, una "cantidad eficaz" del segundo agente dependerá del tipo de fármaco utilizado. El experto en la técnica conoce las dosis adecuadas de los agentes aprobados y se pueden ajustar de acuerdo con el trastorno del sujeto, el tipo de trastorno(s) a tratar y la cantidad de un compuesto de la invención que se está utilizando. En los casos en los que no se indica expresamente una cantidad, se debe asumir una cantidad efectiva.

Como se usa en la presente memoria, los términos "tratar", "tratamiento" y "para tratar" se refieren a la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de un trastorno mediado por una proteína quinasa o la mejora de uno o más síntomas (preferiblemente, uno o más síntomas discernibles) de un trastorno mediado por una proteína quinasa resultante de la administración de uno o más tratamientos (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto de la invención). En realizaciones específicas, los términos "tratar", "tratamiento" y "para tratar" se refieren a la mejoría de al menos un parámetro físico medible de un trastorno mediado por una proteína quinasa. En otras realizaciones, los términos "tratar", "tratamiento" y "para tratamiento" se refieren a la inhibición de la progresión de un trastorno mediado por una proteína quinasa, ya sea físicamente mediante, por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico, o ambos. En otras realizaciones, los términos "tratar", "tratamiento" y "para tratamiento" se refieren a la reducción o estabilización de un trastorno mediado por una proteína quinasa.

Como se usa en la presente memoria, los términos "prevenir", "prevención" y "para prevención" se refieren a la reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar un determinado trastorno mediado por una proteína quinasa o la reducción o inhibición de la recurrencia de un trastorno mediado por una proteína quinasa. En una realización, un compuesto de la invención se administra como una medida preventiva a un paciente, preferiblemente un ser humano, que tenga una predisposición genética a cualquiera de los trastornos, enfermedades o afecciones descritos en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria, los términos, "enfermedad", "afección" y "trastorno" se pueden usar indistintamente en la presente memoria para referirse a un trastorno mediado por una proteína quinasa.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección en el que esté implicada una proteína quinasa en el estado de la enfermedad. En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de

una enfermedad, trastorno o afección mediado por la quinasa donde la inhibición de la actividad enzimática está implicada en el tratamiento de la enfermedad. En otro aspecto, esta invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección con compuestos que inhiben la actividad enzimática por unión a la proteína quinasa. Otro aspecto proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección mediado por la quinasa mediante la inhibición de la actividad enzimática de la quinasa con un inhibidor de proteína quinasa. En algunas realizaciones, dicho inhibidor de proteína quinasa es un inhibidor de PKC theta.

La expresión "trastorno mediado por la proteína quinasa", como se usa en la presente memoria significa cualquier enfermedad u otro trastorno perjudicial en el que una proteína quinasa desempeña un papel. Tales trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, enfermedades mediadas inmunológicamente, trastornos de inmunodeficiencia, inmunomoduladores o inmunosupresores, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con hormonas, diabetes, alergias, asma y la enfermedad de Alzheimer.

La expresión "trastorno mediado por PKC ", como se usa en la presente memoria significa cualquier enfermedad u otro trastorno perjudicial en el que la PKC juega un papel. Tales trastornos incluyen, pero no se limitan a los enumerados anteriormente, y en particular, las enfermedades mediadas por células T, incluyendo pero no se limitan a, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias crónicas o agudas y enfermedades proliferativas e hiperproliferativas

La expresión "trastorno mediado por PKC theta", como se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otro trastorno perjudicial en el que PKC theta juega un papel. Tales trastornos incluyen, enfermedades, pero no se limitan a, los enumerados anteriormente, y en particular, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias crónicas o agudas y enfermedades proliferativas e hiperproliferativas.

Tal como se utiliza aquí, la expresión "enfermedad inflamatoria" o "trastorno inflamatorio" se refiere a estados patológicos que resultan en inflamación, típicamente causados por la infiltración de leucocitos. Ejemplos de dichos trastornos incluyen enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo, sin limitación, psoriasis y dermatitis atópica; esclerodermia sistémica y esclerosis; respuestas asociadas con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; trastornos por reperusión isquémica incluyendo lesión por reperusión de tejido quirúrgico, trastornos isquémicos miocárdicos tales como infarto de miocardio, paro cardíaco, reperusión después de cirugía cardíaca y constricción después de angioplastia coronaria transluminal percutánea, ictus y aneurismas aórticos abdominales, edema cerebral secundario a ictus; traumatismo craneal, shock hipovolémico, asfisia, síndrome de distrés respiratorio del adulto; lesión pulmonar aguda; enfermedad de Behcet; dermatomiositis; polimiositis; esclerosis múltiple (MS); dermatitis, meningitis; encefalitis; uveítis; osteoartritis; nefritis lúpica; enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjörgen, vasculitis; enfermedades que implican diapedesis de leucocitos; trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (SNC), síndrome de lesión multiorgánica secundario a septicemia o traumatismo; hepatitis alcohólica; neumonía bacteriana; enfermedades mediadas por el complejo antígeno-anticuerpo, incluyendo glomerulonefritis; sepsis; sarcoidosis; respuestas inmunopatológicas a trasplante de tejido u órgano; inflamaciones del pulmón, incluyendo pleuresía, alveolitis, vasculitis, neumonía, bronquitis crónica, bronquiectasia, panbronquiolitis difusa, neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar idiopática (IPF) y fibrosis quística; etc.

Las enfermedades proliferativas o hiperproliferativas se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anormal. Dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, trastornos de cáncer y mieloproliferativos.

El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, los siguientes tipos de cáncer: epidermoide oral; de corazón, pulmón, gastrointestinal, tracto genitourinario, hígado; óseo, sistema nervioso, ginecológico, hematológico, glándula tiroides y glándulas suprarrenales. Los cánceres hematológicos incluyen: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno] de células pilosas; trastornos linfoides; piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, queratoacantoma, nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides y psoriasis. Así, la expresión "célula cancerosa" como se describe aquí, incluye una célula afectada por uno cualquiera de los trastornos identificados anteriormente.

El término "trastornos mieloproliferativos", incluye trastornos tales como policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mieloide con mielofibrosis, síndrome hipereosinofílico, leucemia mielomonocítica juvenil, enfermedad sistémica de mastocitos y trastornos hematopoyéticos, en particular, leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia promielocítica aguda (LPA) y leucemia linfocítica aguda (LLA).

Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero sin limitarse a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada a SIDA y trastorno bipolar. En una realización, la enfermedad mediada por PKC theta incluye, pero no se limita a, inflamación crónica, diabetes autoinmunitaria, artritis reumatoide (AR), espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otros trastornos artríticos,

esclerosis múltiple (EM), asma, lupus eritematoso sistémico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad de Behcet, psoriasis, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye la enfermedad celíaca y síndrome del intestino irritable, enfermedad de Alzheimer, leucemia de células T, linfoma, rechazo de trasplante, cáncer y piresis, junto con cualquier enfermedad o trastorno que se relaciona con trastornos inflamatorios y relacionados.

En una realización, la enfermedad mediada por PKC theta incluye enfermedades, tales como, artritis, artritis reumatoide, artrosis, inflamación articular, lupus, esclerosis múltiple, asma, psoriasis, cáncer, linfomas de células T, leucemia, diabetes tipo I o II y enfermedades inflamatorias del intestino, rechazo de trasplantes, enfermedad de Crohn y colitis.

Ejemplos de enfermedades autoinmunitarias incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y enfermedad del intestino irritable.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden ser administradas a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas o gotas), bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la severidad de la infección a tratar.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

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

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

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación entre el compuesto y el polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del compuesto se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de administración sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como,

por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de administración también puede comprender agentes tamponadores.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras, utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de administración sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el principio(s) activo sólo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de incorporación de composiciones que pueden ser utilizadas incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras, utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de administración sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos controladores de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas pueden comprender también, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas a los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros ayudantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el principio activo(s) sólo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de manera retardada. Ejemplos de incorporación de composiciones que pueden ser utilizadas incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesarios que puedan ser requeridos. Las formulaciones oftálmicas, las gotas para los oídos, las gotas para los ojos también se contemplan como dentro del alcance de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de administración se pueden fabricar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede ser controlada o bien proporcionando una membrana controladora de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las composiciones de la presente invención pueden ser administradas por vía oral, parenteral, mediante un aerosol de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en la presente memoria, incluye, pero no está limitado a, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo monoglicéridos o di-glicéridos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas farmacéuticamente aceptables o también se pueden usar otras formas farmacéuticas para los propósitos de

formulación.

- Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen, pero no se limitan a, lactosa y almidón de maíz. También se añaden generalmente agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz desecado. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y agentes de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.
- Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse tópicamente, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.
- La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (véase más arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos tópicos.
- Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.
- Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril, con pH ajustado o preferiblemente, como soluciones en solución isotónica estéril con pH ajustado, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada tal como vaselina.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.
- La pauta de administración utilizando los compuestos de la Fórmula Estructural I, II o III se puede seleccionar de acuerdo con una variedad de factores incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno, la actividad del compuesto específico empleado, la composición específica empleada, la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente, tiempo de administración, vía de administración y velocidad de excreción del compuesto específico empleado, la función renal y hepática del sujeto y el compuesto particular o sal del mismo empleado, la duración del tratamiento, los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El experto en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del compuesto de fórmula estructural I, II o III necesaria para tratar, por ejemplo, para prevenir, inhibir (total o parcialmente) o detener la progresión de la enfermedad.
- Las dosificaciones de los compuestos de fórmula estructural I, II o III pueden variar desde entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente desde 0,01 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente desde 0,1 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal peso/día, o aproximadamente desde 1 hasta aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal/día. Se entiende que la cantidad total por día se puede administrar en una sola dosis o puede administrarse en dosificaciones múltiples, tales como dos, tres o cuatro veces por día.
- Los compuestos para uso en el método de la invención se pueden formular en forma farmacéutica unitaria. La expresión "forma farmacéutica unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos sometidos a tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado. La forma farmacéutica unitaria puede ser para una dosis diaria única o una de múltiples dosis diarias (por

ejemplo, aproximadamente 1 a 4 o más veces al día). Cuando se utilizan múltiples dosis diarias, la forma farmacéutica unitaria puede ser la misma o diferente para cada dosis.

5 Una cantidad eficaz se puede lograr en el método o composición farmacéutica de la invención empleando un compuesto de Fórmula Estructural I, II o III o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, hidrato) de los mismos solos o en combinación con un agente terapéutico adicional adecuado, por ejemplo, un agente contra el cáncer. Cuando se emplea terapia de combinación, una cantidad eficaz se puede lograr utilizando una primera cantidad de un compuesto de fórmula estructural I, II o III o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, hidrato) y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional adecuado.

10 En una realización, el compuesto de la Fórmula Estructural I, II o III y el agente terapéutico adicional, se administran cada uno en una cantidad eficaz (es decir, cada uno en una cantidad que sería terapéuticamente eficaz si se administrase solo). En otra realización, el compuesto de la Fórmula Estructural I, II o III y el agente terapéutico adicional, se administran cada uno en una cantidad que por sí sola no proporciona un efecto terapéutico (una dosis sub-terapéutica). En aún otra realización, el compuesto de la Fórmula Estructural I, II o III se puede administrar en una cantidad eficaz, mientras que el agente terapéutico adicional se administra en una dosis sub-terapéutica. En otra
15 realización más, el compuesto de la Fórmula Estructural I, II o III se puede administrar en una dosis sub-terapéutica, mientras que el agente terapéutico adicional, por ejemplo, un agente contra el cáncer adecuado se administra en una cantidad eficaz.

20 Como se usa en la presente memoria, los términos "en combinación" o "co-administración" se pueden utilizar indistintamente para referirse a la utilización de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso de los términos no restringe el orden en el que las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) se administran a un sujeto.

25 La coadministración abarca la administración de las cantidades primera y segunda de los compuestos de la coadministración de una manera esencialmente simultánea, tal como en una sola composición farmacéutica, por ejemplo, una cápsula o comprimido que tiene una relación fija de las cantidades primera y segunda, o en múltiples cápsulas o comprimidos separados para cada uno. Además, tal coadministración también abarca el uso de cada compuesto de una manera secuencial en cualquier orden.

30 Cuando la coadministración implica la administración separada de la primera cantidad de un compuesto de la Fórmula Estructural I, II o III y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional, los compuestos se administran suficientemente cercanos en el tiempo para tener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el período de tiempo entre cada administración que puede resultar en el "efecto terapéutico deseado", puede variar desde minutos hasta horas, y puede determinarse teniendo en cuenta las propiedades de cada compuesto tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida plasmática y perfil cinético. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula Estructural I, II o III y el segundo agente terapéutico se puede administrar en cualquier orden con un intervalo de aproximadamente 24 horas entre sí, con un intervalo de aproximadamente 16 horas entre sí, con un
35 intervalo de aproximadamente 8 horas entre sí, con un intervalo de aproximadamente 4 horas entre sí, con un intervalo de aproximadamente 1 hora entre sí o con un intervalo de aproximadamente 30 minutos entre sí.

40 Más específicamente, una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto de la invención) se puede administrar antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o antes de las 12 semanas), concomitantemente con, o posteriormente a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico, tal como un agente contra el cáncer) a un sujeto.

45 Se entiende que el método de coadministración de una primera cantidad de un compuesto de la Fórmula Estructural I, II o III y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional puede resultar en un efecto terapéutico mejorado o sinérgico, en el que el efecto combinado es mayor que el efecto aditivo que resultaría de la aplicación por separado de la primera cantidad del compuesto de la Fórmula Estructural I, II o III y la segunda cantidad del agente terapéutico adicional.

50 Tal como se utiliza aquí, el término "sinérgico" se refiere a una combinación de un compuesto de la invención y otra terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico), que es más eficaz que los efectos aditivos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de dosis más bajas de una o más de las terapias y/o la administración menos frecuente de dichas terapias a un sujeto. La capacidad de utilizar dosis más bajas de una terapia (por ejemplo, un agente
55 profiláctico o terapéutico) y/o administrar dicha terapia con menos frecuencia reduce la toxicidad asociada con la administración de dicha terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en la prevención, manejo o tratamiento de un trastorno. Además, un efecto sinérgico puede resultar en una eficacia mejorada de los agentes en la prevención, manejo o tratamiento de un trastorno. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos), puede evitar o reducir los efectos

secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquiera de las terapias por separado.

La presencia de un efecto sinérgico se puede determinar usando métodos adecuados para la evaluación de la interacción farmacológica. Los métodos adecuados incluyen, por ejemplo, la ecuación Emax sigmoidea (Holford, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) y la ecuación del efecto de la mediana (Chou, T.C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Cada ecuación mencionada anteriormente se puede aplicar con los datos experimentales para generar el correspondiente gráfico que facilita la evaluación de los efectos de la combinación de fármacos. Las correspondientes gráficas asociadas con las ecuaciones mencionadas anteriormente son la curva de concentración-efecto, la curva de isoblograma y la curva del índice de combinación, respectivamente.

En algunas realizaciones, dicho agente terapéutico adicional está seleccionado de un agente terapéutico para el cáncer, tal como un agente antineoplásico, un agente antiproliferativo o un agente quimioterapéutico.

En algunas realizaciones, dicho agente terapéutico adicional está seleccionado de camptotecina, el inhibidor de MEK: U0126, un inhibidor de KSP (proteína del huso kinesina), adriamicina, interferones y derivados del platino, tal como cisplatino.

En otras realizaciones, dicho agente terapéutico adicional está seleccionado de taxanos; inhibidores de bcr-abl (tales como Gleevec, dasatinib y nilotinib); inhibidores del EGFR (tales como Tarceva e Iressa); agentes que dañan el ADN (tales como cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, inhibidores de la topoisomerasa y antraciclinas) y antimetabolitos (tales como AraC y 5-FU).

En otras realizaciones más, dicho agente terapéutico adicional está seleccionado de camptotecina, doxorubicina, idarrubicina, cisplatino, taxol, Taxotere, vincristina, Tarceva, el inhibidor de MEK, U0126, un inhibidor de KSP, vorinostat, Gleevec, dasatinib y nilotinib.

En otra realización, dicho agente terapéutico adicional está seleccionado de los inhibidores de Her-2 (tales como Herceptin); inhibidores de HDAC (tales como vorinostat), inhibidores del VEGFR (tales como Avastin), inhibidores de c-KIT y FLT-3 (tales como sunitinib), inhibidores de BRAF (tales como BAY 43-9006 de Bayer), inhibidores de MEK (tales como PD0325901 de Pfizer) y venenos del huso (tales como las epotilonas y las partículas de paclitaxel unidas a proteínas, como Abraxane[®]).

Otras terapias o agentes anticancerígenos que se pueden usar en combinación con los agentes inventivos de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (cabe mencionar unos pocos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con haces de neutrones, radioterapia con haces de electrones, terapia protónica, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por citar unos cuantos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (FNT) por citar unos cuantos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar efectos adversos (por ej., antimiméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados incluyendo, pero sin limitarse a, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato), antagonistas de la purina y antagonistas de la pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), venenos del huso (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán, topotecán), antibióticos (doxorubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), enzimas (asparaginasa) y hormonas (tamoxifeno, leuprolide, flutamida y megestrol), Gleevec[™], adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para el tratamiento del cáncer en combinación con uno cualquiera de los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot[®]); aldesleukina (Prokine[®]); aldesleukina (Proleukin[®]); alemtuzumab (Campath[®]); alitretinoína (Panretin[®]); alopurinol (Zyloprim[®]); altretamina (Hexalen[®]); amifostina (Ethyol[®]); anastrozole (Arimidex[®]); trióxido de arsénico (Trisenox[®]); asparaginasa (Elspar[®]); azacitidina (Vidaza[®]); bevacuzimab (Avastin[®]); bexaroteno cápsulas (Targretin[®]); bexaroteno gel (Targretin[®]); bleomicina (Blenoxane[®]); bortezomib (Velcade[®]); busulfan intravenoso (Busulfex[®]); busulfan oral (Myleran[®]); calusterona (Methosarb[®]); capecitabina (Xeloda[®]); carboplatino (Paraplatin[®]); carmustina (BCNU[®], BiCNU[®]); carmustina (Gliadel[®]); carmustina con polifeprosan 20 Implante (Gliadel Wafer[®]); celecoxib (Celebrex[®]); cetuximab (Erbix[®]); clorambucilo (Leukeran[®]); cisplatino (Platinol[®]); cladribina (Leustatin[®], 2-CdA[®]); clofarabina (Clolar[®]); ciclofosfamida (Cytoxan[®], Neosar[®]); ciclofosfamida (Cytoxan Injection[®]); ciclofosfamida (Cytoxan Tablet[®]); citarabina (Cytosar-U[®]); citarabina liposomal (DepoCyt[®]); dacarbazina (DTIC-Dome[®]); dactinomomicina, actinomomicina D (Cosmegen[®]); darbepoetina alfa (Aranesp[®]); daunorrubicina liposomal (DanuoX-ome[®]); daunorrubicina, daunomicina (Daunorubicin[®]); daunorrubicina, daunomicina (Cerubidine[®]); denileukina difitox (On-tak[®]); dexrazoxana (Zinecard[®]); docetaxel (Taxotere[®]); doxorubicina (Adriamycin PFS[®]); doxorubicina ((Adriamycin[®], Rubex[®]); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection[®]); doxorubicina liposomal (Doxil[®]); propionato de dromostanolona (dromo-stanolone[®]); propionato de dromostanolona (Masterone injection[®]); solución B de Elliott (Elliott's B Solution[®]); epirubicina (Ellence[®]); epoetina alfa (epogen[®]); erlotinib (Tarceva[®]); estramustina (Emcyt[®]); etopósido fosfato (Etopophos[®]); etopósido, VP-16 (Vepesid[®]); exemestana (Aromasin[®]); filgrastim (Neupogen[®]); floxuridina (intraarterial) (FUDR[®]); fludarabina (Fludara[®]); fluorouracilo, 5-FU (Acrucil[®]); fulvestrant (Faslodex[®]); gefitinib (Iressa[®]); gemcitabina (Gemzar[®]); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg[®]); acetato de goserelina (Zoladex Implant[®]); acetato de goserelina

(Zoladex[®]); acetato de histrelina (Histrelin implant[®]); hidroxurea (Hydrea[®]); ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®]); idarrubicina (Idamycin[®]); ifosfamida (IFEX[®]); imatinib mesilato (Gleevec[®]); interferón alfa-2a (Roferon A[®]); interferón alfa-2b (Intron A[®]); irinotecan (Camptosar[®]); lenalidomida (Revlimid[®]); letrozol (Femara[®]); leucovorina (Wellcovorin[®], Leucovorin[®]); acetato de leuprolida (Eligard[®]); levamisol (Ergamisol[®]); lomustina, CCNU (CeeBU[®]); mecloretamina, mostaza de nitrógeno (Mustargen[®]); acetato de megestrol (Megace[®]); melfalán, L-PAM (Alkeran[®]); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol[®]); mesna (Mesnex[®]); mesna (Mesnex tabs[®]); metotrexato (Methotrexate[®]); metoxsalen (Uvadex[®]); mitomicina C (Mutamycin[®]); mitotano (Lisodren[®]); mitoxantrona (Novantrone[®]); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50[®]); nelarabina (Arranon[®]); nofetumomab (Verluma[®]); oprelvekin (Neumega[®]); oxaliplatino (Eloxatin[®]); paclitaxel (Paxene[®]); paclitaxel (Taxol[®]); partículas de paclitaxel unidas a proteínas (Abraxane[®]); palifermina (Kepivance[®]); pamidronato (Aredia[®]); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovine)[®]); pegaspargasa (Oncaspar[®]); pegfilgrastim (Neulasta[®]); pemetrexed disódico (Alimta[®]); pentostatina (Nipent[®]); pipobroman (Vercyte[®]); plicamicina, mitramicina (Mithracin[®]); porfimer sódico (Photofrin[®]); procarbazona (Matulane[®]); quinacrina (Atabrine[®]); rasburicase (Elitek[®]); rituximab (Rituxan[®]); sargramostim (Leukine[®]); sargramostim (Prokine[®]); sorafenib (Nexavar[®]); estreptozocina (Zanosar[®]); maleato de sunitinib (Sutent[®]); talco (Sclerosol[®]); tamoxifeno (Nolvadex[®]); temozolomida (Temodar[®]); teniposide, VM-26 (Vumon[®]); testolactona (Teslac[®]); tioguanina, 6-TG (Thioguanine[®]); tiotepa (Thioplex[®]); topotecán (Hycamtin[®]); toremifeno (Fareston[®]); tositumomab (Bexxar[®]); tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar[®]); trastuzumab (Herceptin[®]); tretinoína, ATRA (Vesanoid[®]); mostaza de uracilo (Uracil Mustard Capsules[®]); valrubicina (Valstar[®]); vinblastina (Velban[®]); vincristina (Oncovin[®]); vinorelbina (Navelbine[®]); zoledronato (Zometa[®]) y vorinostat (Zolinza[®]).

20 Para una descripción completa actualizada de las terapias contra el cáncer, véase, <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA, consultar <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> y The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999, cuyos contenidos completos se incorporan como referencia en la presente memoria.

25 Otros ejemplos de agentes que se pueden combinar también con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept[®] y Exelon[®]; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapone, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolide, trihexefenidilo y amantadina; agentes para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) tales como beta interferón (por ejemplo, Avonex[®] y Rebif[®]), Copaxone[®] y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair[®]; agentes para el tratamiento de la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores del TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotrópicos tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores de la MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores del canal de calcio, riluzol y agentes antiparkinsonianos, agentes para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, tales como beta-bloqueadores, inhibidores de la ECA, diuréticos, nitratos, bloqueadores del canal de calcio y estatinas; agentes para el tratamiento de la enfermedad hepática tal como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para el tratamiento de trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores del crecimiento y agentes para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia tales como gammaglobulina.

40 Como inhibidores de las proteínas quinasas, los compuestos y composiciones de esta invención también son útiles en muestras biológicas. Un aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de la proteína quinasa en una muestra biológica, cuyo método comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I, II o III o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", como se usa en la presente memoria, significa una muestra *in vitro* o *ex vivo*, incluyendo, pero sin limitarse a, cultivos celulares o extractos de la misma; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos del mismo.

Otro aspecto de esta invención se refiere al estudio de las proteínas quinasas en fenómenos biológicos y patológicos, el estudio de las vías de transducción de la señal intracelular mediadas por dichas proteínas quinasas y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de las proteínas quinasas. Ejemplos de estos usos incluyen, pero no se limitan a, ensayos biológicos, tales como los ensayos enzimáticos y los ensayos basados en células.

55 La actividad de los compuestos como inhibidores de la proteína quinasa se puede ensayar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad quinasa o de la actividad ATPasa de la quinasa activada. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la proteína quinasa y puede medirse radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/quinasa y determinando la cantidad de radiomarcador unido o realizando un experimento de competición donde los nuevos inhibidores se incuban con la quinasa unida a radioligandos conocidos: las condiciones detalladas para ensayar un compuesto utilizado en esta invención se exponen en los ejemplos siguientes.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de los compuestos descritos en la presente memoria (en particular aquellos con una afinidad moderada observada por las dianas bioquímicas (IC50 1-10 µM)) como puntos de inicio para la optimización de la química. En particular, un aspecto de esta invención se refiere a estudios de inhibición de rutina contra una enzima diana para la optimización química.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de los compuestos descritos en la presente memoria para la cristalografía (en particular aquellos con una afinidad moderada observada para las dianas bioquímicas): En particular, un aspecto de esta invención se refiere a la generación de co-estructuras cristalinas complejas con los compuestos descritos en la presente memoria.

- 5 Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de los compuestos descritos en la presente memoria como herramientas químicas para investigar la biología diana in vitro e in vivo: en particular se pueden usar inhibidores con afinidad moderada en ensayos bioquímicos para analizar el impacto biológico de la inhibición de una enzima diana en células y en modelos animales de la enfermedad completos.

- 10 Otro aspecto de la invención proporciona un método para modular la actividad de la enzima por contacto de un compuesto de fórmula I, II o III con una proteína quinasa.

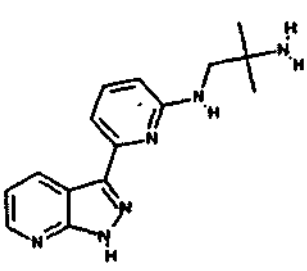
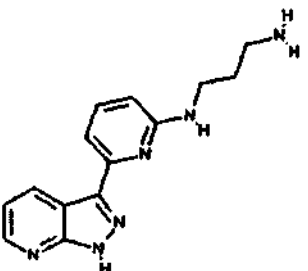
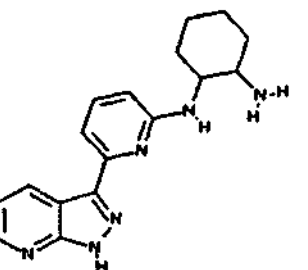
Abreviaturas

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

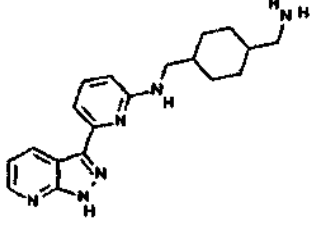
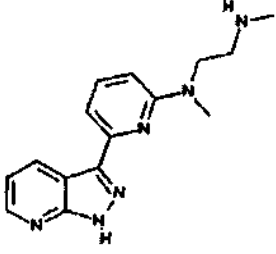
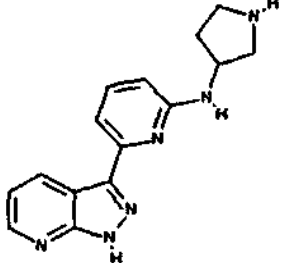
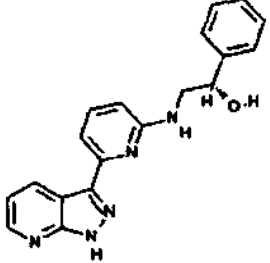
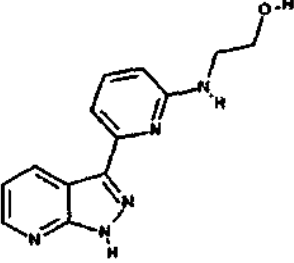
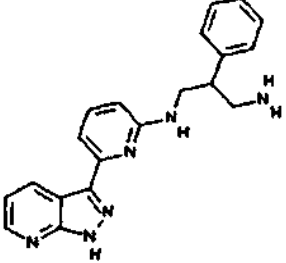
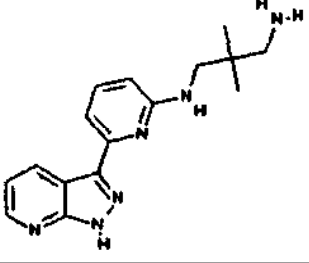
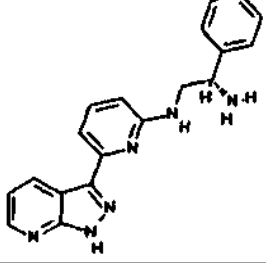
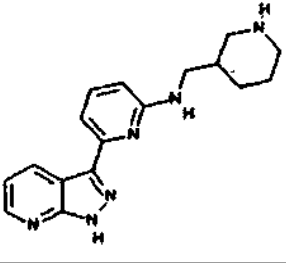
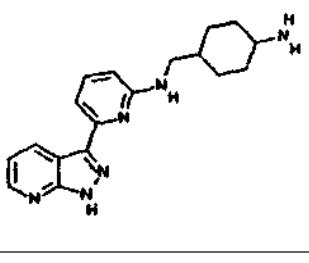
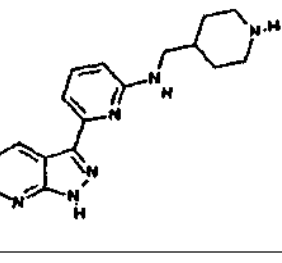
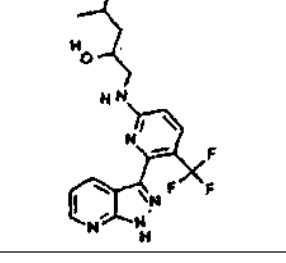
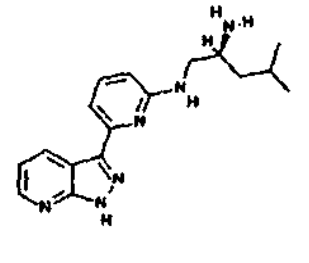
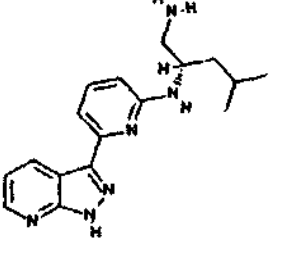
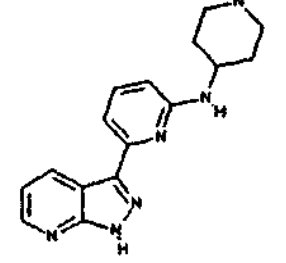
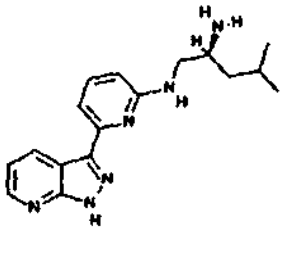
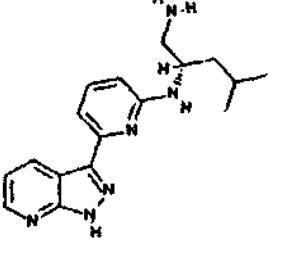
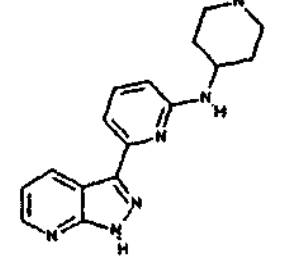
DMSO	dimetilsulfóxido
TCA	ácido tricloroacético
ATP	adenosina trifosfato
BSA	seroalbúnia bovina
DTT	ditiotreitól
MOPS	ácido 4-morfolinpropanosulfónico
RMN	resonancia magnética nuclear
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
TLC	cromatografía de capa fina
Rt	tiempo de retención

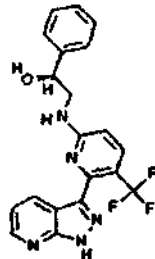
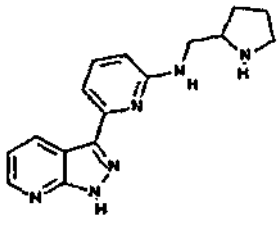
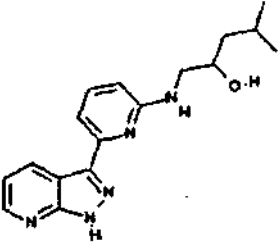
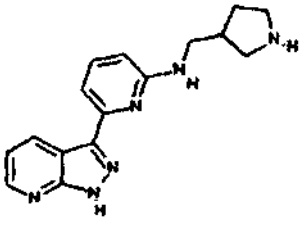
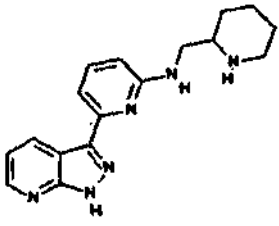
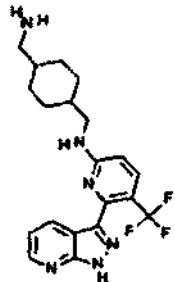
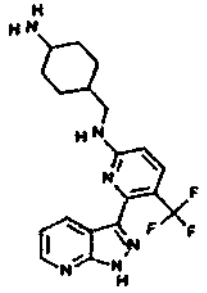
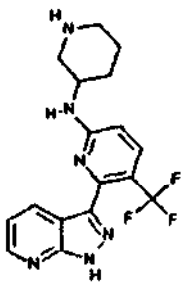
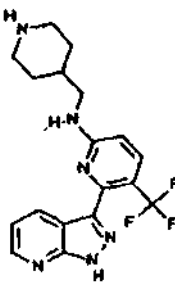
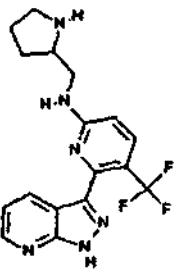
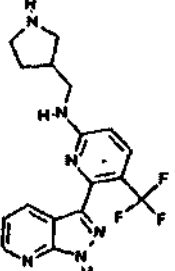
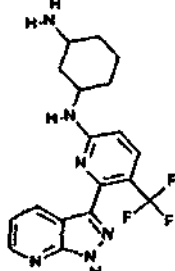
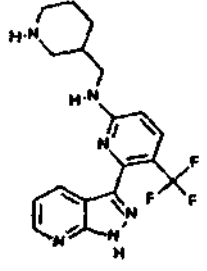
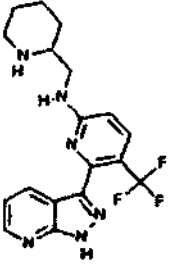
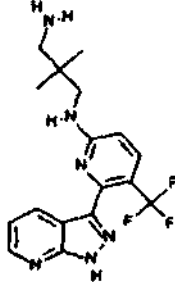
- 15 En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención están representados en la Tabla 1. En ciertas realizaciones, las variables utilizadas en la presente memoria se definen como en las realizaciones específicas, como se muestra en la Tabla 1

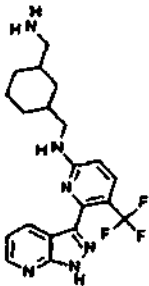
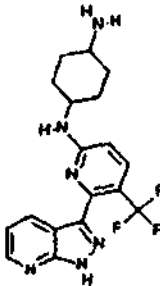
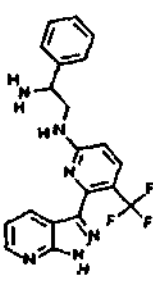
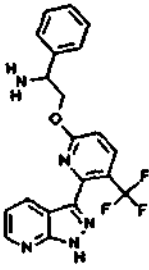
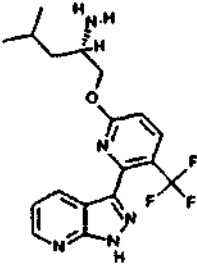
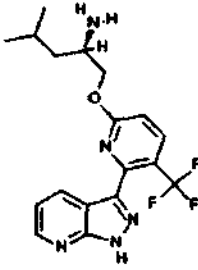
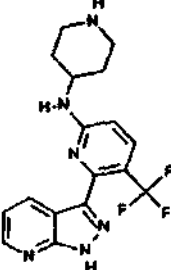
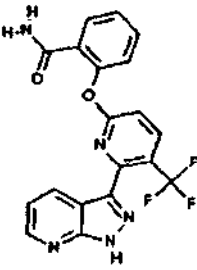
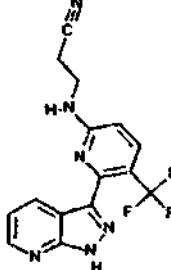
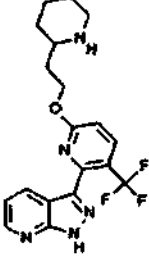
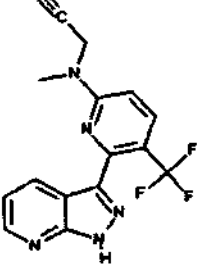
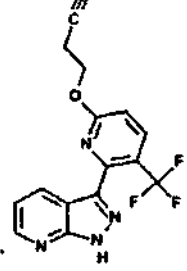
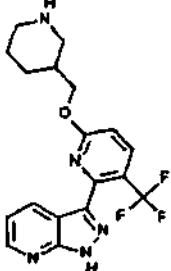
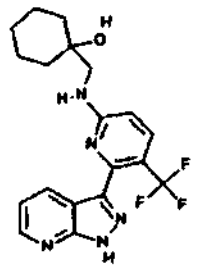
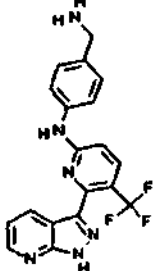
Tabla 1

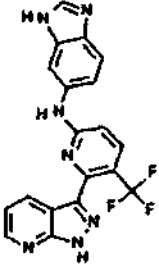
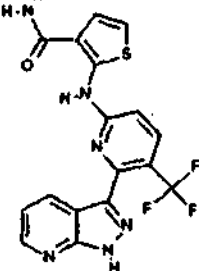
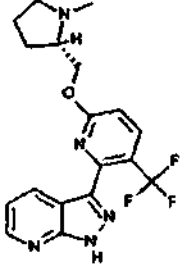
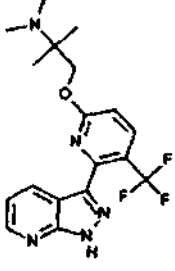
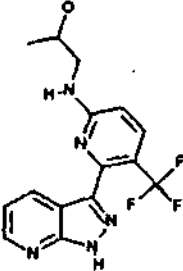
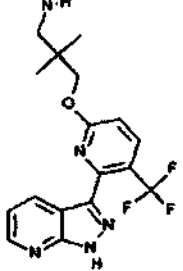
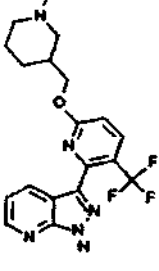
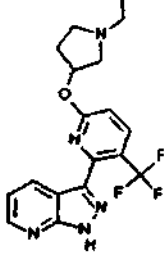
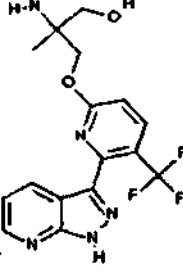
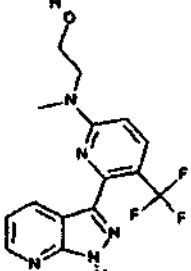
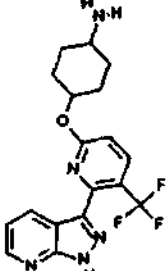
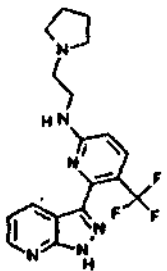
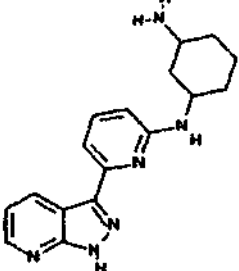
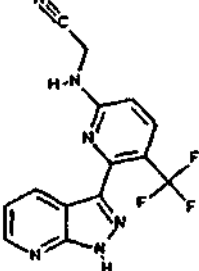
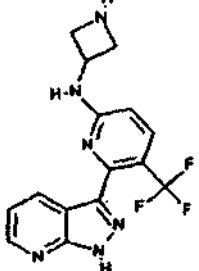
1	2	3
		

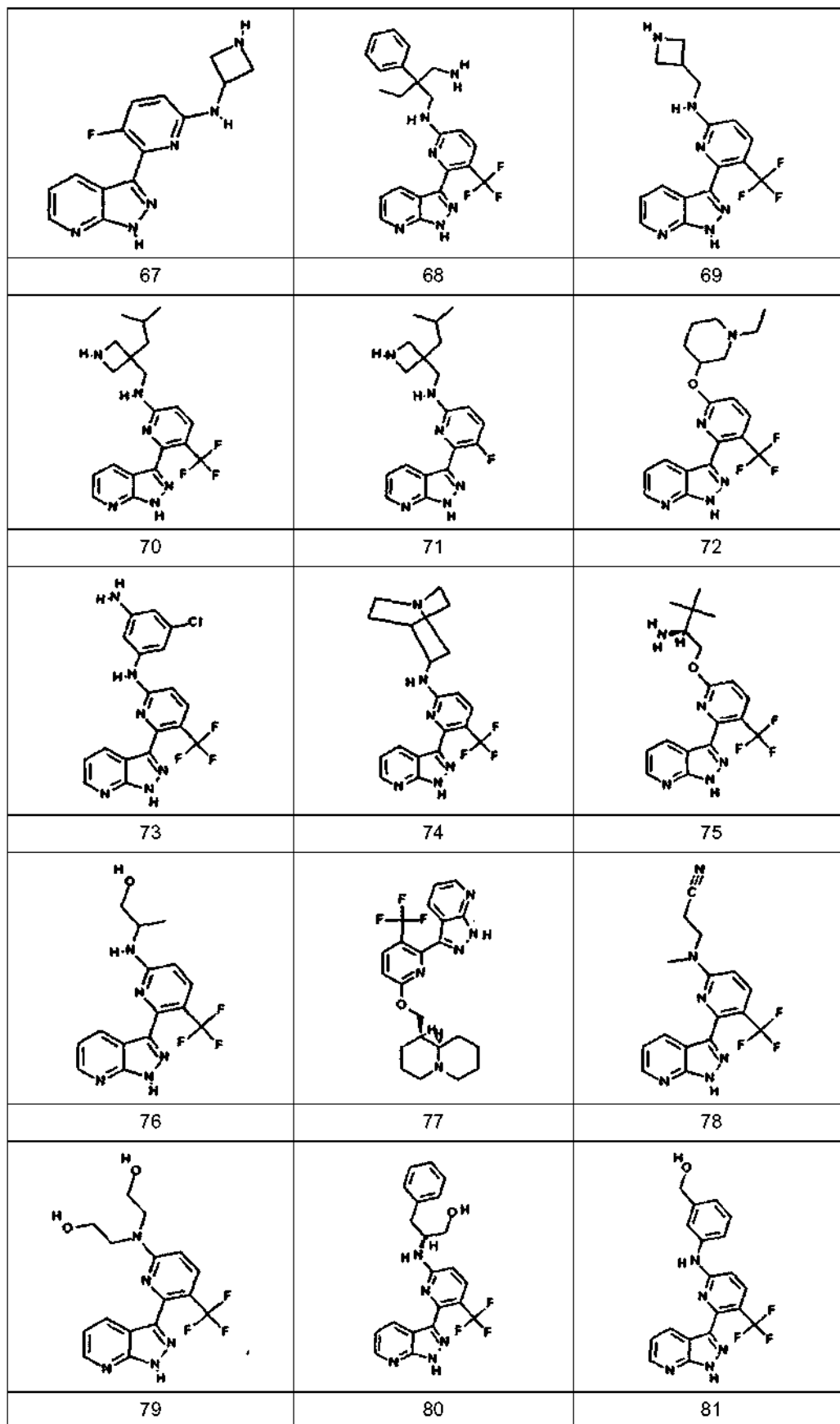
(continuación)

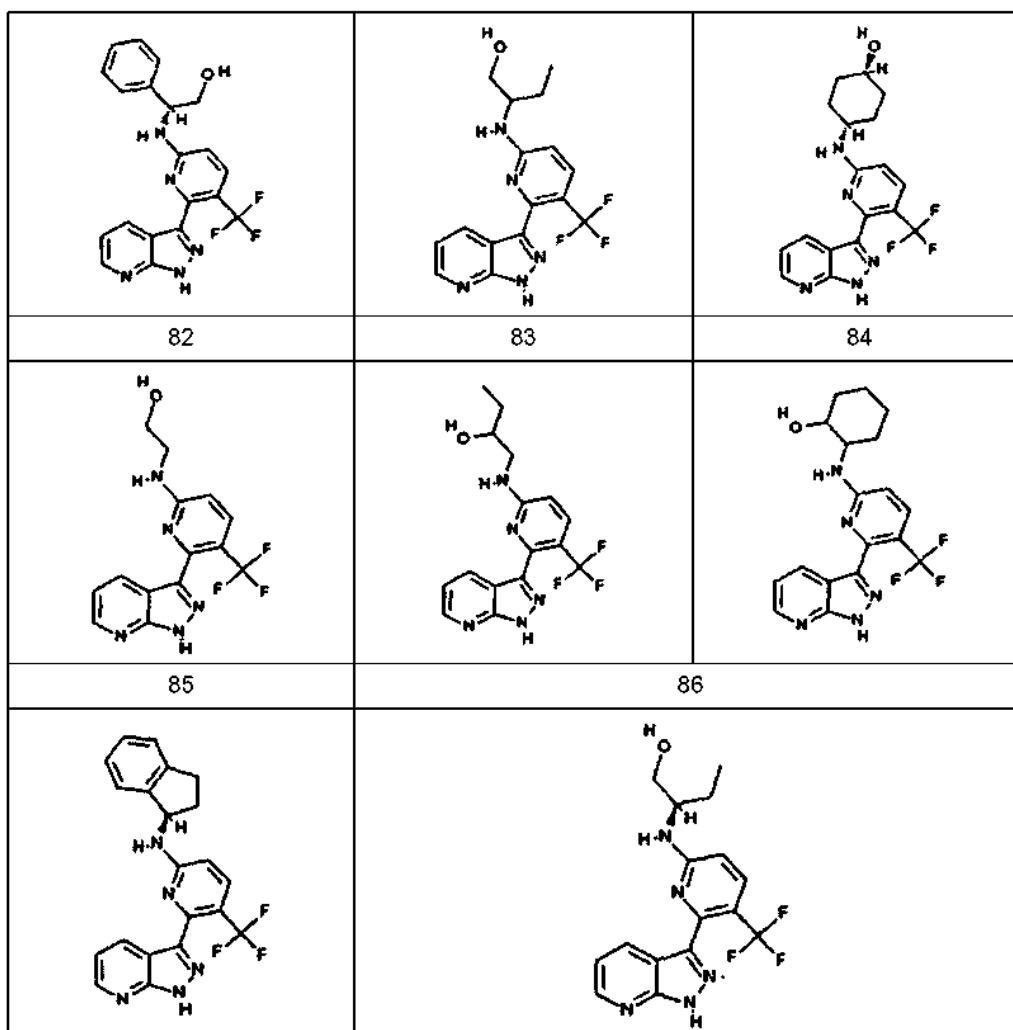
<p style="text-align: center;">4</p> 	<p style="text-align: center;">5</p> 	<p style="text-align: center;">6</p> 
<p style="text-align: center;">7</p> 	<p style="text-align: center;">8</p> 	<p style="text-align: center;">9</p> 
<p style="text-align: center;">10</p> 	<p style="text-align: center;">11</p> 	<p style="text-align: center;">12</p> 
<p style="text-align: center;">13</p> 	<p style="text-align: center;">14</p> 	<p style="text-align: center;">15</p> 
<p style="text-align: center;">16</p> 	<p style="text-align: center;">17</p> 	<p style="text-align: center;">18</p> 
<p style="text-align: center;">19</p> 	<p style="text-align: center;">20</p> 	<p style="text-align: center;">21</p> 

		
22	23	24
		
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36

		
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		
49	50	51

		
52	53	54
		
55	56	57
		
58	59	60
		
61	62	63
		
64	65	66





Metodología sintética general

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados a la luz de la especificación usando pasos generalmente conocidos por los expertos normales en la técnica. Estos compuestos pueden ser analizados por métodos conocidos, incluyendo, pero sin limitarse a, LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas) HPLC y RMN (resonancia magnética nuclear). Debe entenderse que las condiciones específicas mostradas a continuación son sólo ejemplos y no pretenden limitar el alcance de las condiciones que pueden ser utilizadas para la fabricación de compuestos de esta invención. En su lugar, esta invención también incluye condiciones que serían evidentes para los expertos en la técnica a la luz de esta especificación para la fabricación de los compuestos de esta invención. A menos que se indique otra cosa, todas las variables en los siguientes esquemas son como se definen en la presente memoria. Esquemas generales

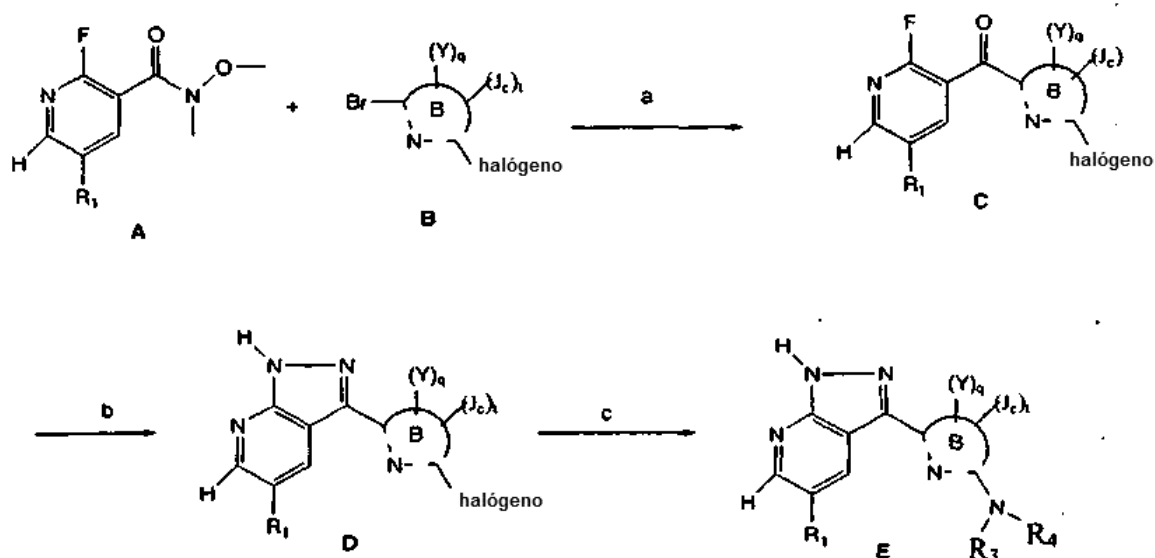
Ejemplos

Espectro de masas. Las muestras se analizaron en un espectrómetro de masas MicroMass Quattro Micro operado en modo EM individual con ionización por electronebulización. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando cromatografía. La fase móvil para todos los análisis del espectro de masas consistieron en acetato de amonio 10 mM pH 7 y una mezcla 1:1 de acetonitrilo-metanol. Método A: las condiciones de la columna de gradiente fueron 5%-100% de acetonitrilo-metanol durante un tiempo de gradiente de 3,5 minutos y 4,8 minutos de tiempo de ejecución en una columna ACE5C8 3,0 x 75 mm. El caudal fue de 1,2 ml/min. Método B: el gradiente de la columna fue 5%-100% de acetonitrilo-metanol durante un tiempo de gradiente de 10 minutos y un tiempo de gradiente de 12 minutos en una columna ACE5C8 4,6 mm x 150. El caudal fue de 1,5 ml/min. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "Tr (min)" se refiere al tiempo de retención de LCMS, en minutos, asociado con el compuesto. Salvo que se indique otra cosa, el método de LCMS utilizado para obtener el tiempo de retención dado es como se ha detallado anteriormente. Si el Rt (min) es < 5 min se usaba el método A, si el Rt (min) es > 5 min, entonces se usaba el método B.

Los espectros de RMN de ^1H se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker DPX 400.

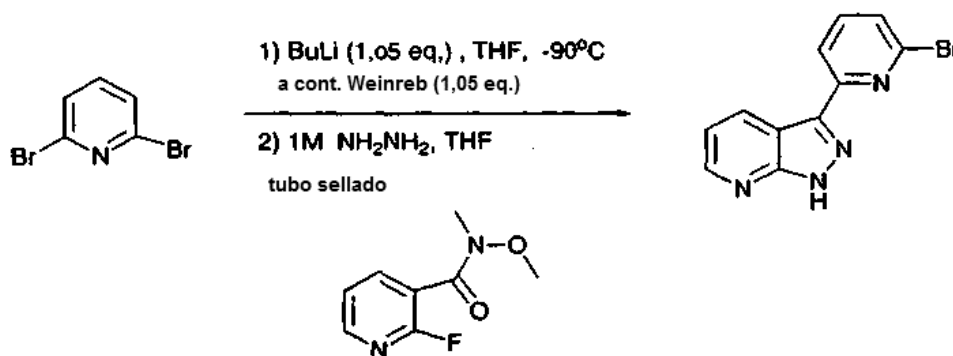
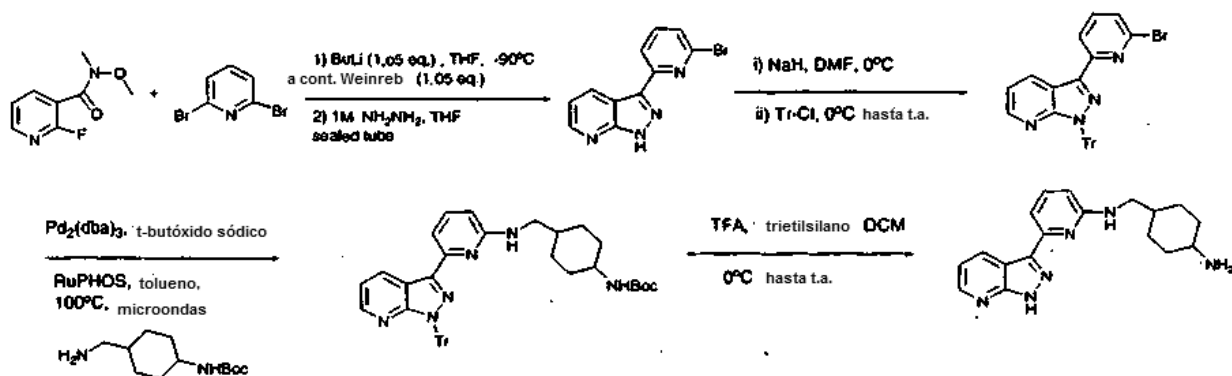
Los siguientes compuestos de fórmula I, II o III pueden ser preparados y analizados como sigue:

Esquema I



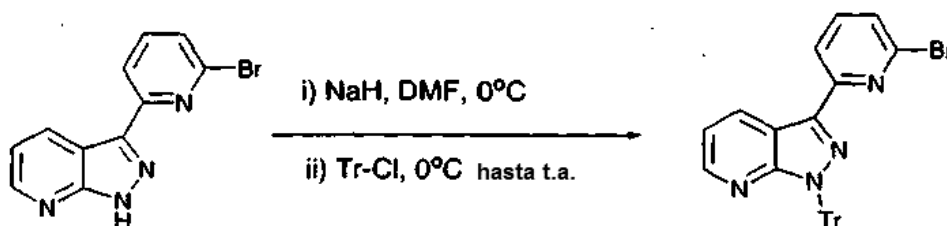
- 5 Reactivos y condiciones: a) n-BuLi o reactivo de Grignard, -78 °C a 0 °C, THF; b) NH₂NH₂, THF, 80°C; c) i. TrCl, NaH en DMF; ii. K₂CO₃, DMF, 110°C o Pd(OAc)₂, NaOtBu, DME, ligando, 90°C; iii. TFA, Et₃SiH, DCM.

El Esquema I anterior muestra una ruta general para la preparación de compuestos de fórmula E, en la que las variables son como se definen en la presente memoria. La amida de Weinreb A se acopla con el compuesto B en presencia de n-butil-litio o reactivo de Grignard para formar un compuesto de fórmula C. El compuesto C se calienta a continuación en presencia de hidracina para dar el intermedio D. El compuesto de fórmula D desplazado por una amina opcionalmente protegida en presencia de una base adecuada, tal como, carbonato de potasio, diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc., en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), n-butanol (n-Bu-OH), etc., a aproximadamente 70° C hasta aproximadamente 110°C, aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 100°C, aproximadamente 90°C hasta aproximadamente 100°C para formar una heteroaroil pirazolopiridina sustituida con amina. Alternativamente, el desplazamiento puede realizarse utilizando condiciones de tipo Buchwall usando Pd como catalizador y una serie de bases y ligandos bien conocidos por los expertos en la técnica. Posteriormente, las condiciones ácidas se utilizan para eliminar los grupos protectores para dar el compuesto deseado E.

Ejemplo 1, *N*-((4-aminociclohexil)metil)-6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)piridin-2-amina3-(6-bromopiridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina

- 5 Una solución de BuLi 2,5 M en hexano (55 ml, 131 mmol, 1,05 eq.) se añadió gota a gota durante 20 minutos a una suspensión de color gris de dibromopiridina (3,1 g, 137 mmol, 1 eq) en THF (300 ml), enfriada a Tz-90°C en atmósfera de N₂ (N₂ liq./baño Et₂O). La temperatura se mantuvo a -95°C < T < -90°C durante la adición. Antes del final de la adición, la suspensión se convirtió en una solución de color amarillo paja. Se agitó a T < -90°C durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución del derivado Weinreb (25 g, 137 mmol, 1,05 eq.) en THF (20 ml) durante 15 min. Se agitó a -90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó a -90°C con una solución saturada acuosa de NH₄Cl (20 ml). La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (400 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El sólido amarillo obtenido se trituró en una mezcla de PE/Et₂O (8-2) y se filtró. El residuo se recogió en una solución de hidrazina 1 M en THF (~ 250 ml) y se agitó en un tubo sellado a 80°C durante la noche. Un sólido precipitó y se separó por filtración (filtrado 1). El sólido se trituró en metanol y se separó por filtración (sólido 1). El filtrado 1 se concentró, se trituró en metanol y se separó por filtración para dar el sólido 2. Todos los filtrados restantes se concentraron y el sólido se trituró en MeOH y se filtró (sólido 3).

Los sólidos se combinaron y se secaron a vacío para dar 23 g del producto (polvo grisáceo; rendimiento: 63%) RMN de ¹H (DMSO-d₆) 7,36-7,39 (1H, m), 7,65-7,67 (1H, d), 7,87-8,91 (1H, t), 8,19-8,24 (1H, m), 8,61-8,63 (1H, m), 8,76-8,79 (1H, d). EM (ES⁺) 276 [MH⁺].

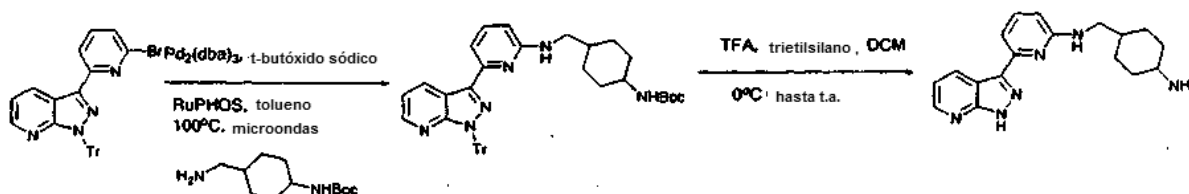


20

3-(6-bromopiridin-2-il)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina

Una suspensión agitada de 3-(6-bromo-2-piridil)-1H-pirazolo[5,4-*b*]piridina (3,00 g, 10,90 mmol) en DMF seca (30,00 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió en una porción hidruro de sodio (479,6 mg, 11,99 mmol) y la mezcla

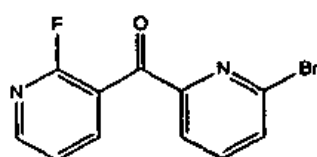
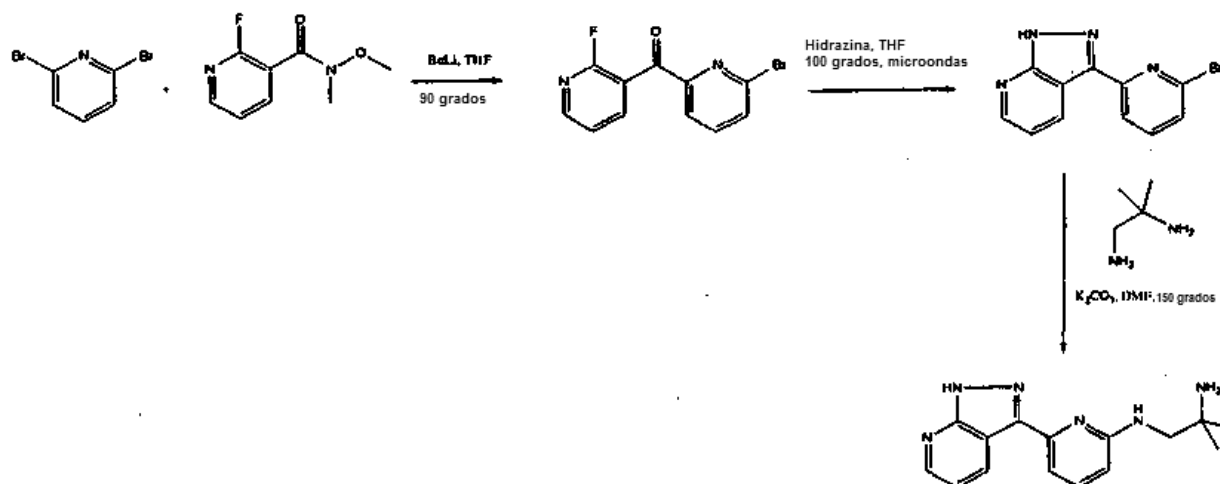
resultante se cambió a una solución de color amarillo y se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió en una porción cloruro de tritilo (3,189 g, 11,44 mmol) y la suspensión amarilla resultante se agitó a TA durante 60 minutos, momento en el cual era una suspensión de color amarillo brillante. El análisis por LCMS mostró la presencia del producto deseado. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar la DMF para dar un sólido amarillo. La trituración con DCM/MeOH dio el producto como un sólido amarillo pálido. El filtrado restante se evaporó a sequedad, pero tras una serie de intentos de trituración fallidos que no lograron la purificación del material, este se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema disolvente de 0-20% de MeOH en DCM para dar el producto deseado como un sólido blanco (5,64g, 79%). EM (ES+) = 518,93. RMN de ¹H (400,0 MHz, DMSO) 7,39 (m, 16H), 7,69 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,75 (m, 1H).



N-((4-aminociclohexil)metil)-6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piridin-2-amina

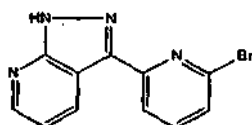
A una solución agitada de 3-(6-bromo-2-piridil)-1-tritil-pirazolo[5,4-b]piridina (100 mg, 0,1933 mmol) y terc-butil-N-[4-(aminometil)ciclohexil]carbamato (52,97 mg, 0,232 mmol) en DME (1,5 ml) se añadió acetato de paladio (4,340 mg, 0,01933 mmol) seguido de diciclohexil-[2-(o-tolil)fenil]fosfano (7,046 mg, 0,01933 mmol) y t-butóxido de sodio (27,87 mg, 0,2900 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 120 grados en el microondas durante 2 horas, momento en el que se observó el consumo de tiempo de la SM. La mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de un cartucho de 2,5 g de celite, los lavados combinados se evaporaron hasta un volumen más pequeño (5 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 grados (con la ayuda de un baño de hielo) y se trató con trietilsilano (0,4 ml, exceso) seguido de TFA (0,8 ml, exceso). La reacción se dejó en agitación a 0°C durante 3 horas en cuyo momento el análisis de LCMS mostró la presencia de producto. La mezcla se evaporó a sequedad, se recogió en DMSO y se purificó mediante el sistema FractionLynx. Las fracciones relevantes fueron recogidas juntos y se filtraron a través de un cartucho de NaHCO₃ para dar la base libre. Los lavados se evaporaron hasta sequedad, se recogió en una pequeña cantidad de MeCN/agua y se liofilizó para dar el producto requerido como un sólido blanco (19,5 mg, 31%). EM (ES+) = 323,12. RMN de ¹H (400,0 MHz, DMSO) d 0,92 - 1,07 (m, 4H), 1,61 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 1,77 - 1,86 (m, 4H), 2,48 (m, 1H), 3,22 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 5,4 Hz, NH), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 1H) and 8,92 (dd, J = 1,4, 8,0 Hz, 1H) ppm.

Ejemplo 2 : N1-(6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piridin-2-il)-2-metilpropano-1,2-diamina (Compuesto 1)

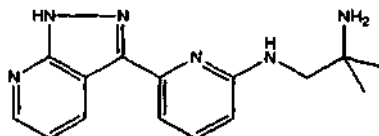


Se añadió gota a gota una solución de BuLi 2,5 M en hexano (30 ml, 75 mmol) durante 20 minutos a una suspensión de color gris de dibromopiridina (16,92 g, 71,43 mmol) en THF (300 ml), enfriada a T < -90 ° C en atmósfera de

5 nitrógeno. La temperatura se mantuvo a $-95^{\circ}\text{C} < T < -90^{\circ}\text{C}$ durante la adición y a continuación se dejó en agitación a $T < 90^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución del derivado de Weinreb (13,81g, 75 mmol) en THF (20 ml) durante 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se inactivó a 90°C con solución saturada de NH_4Cl y se diluyó con éter dietílico, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La mezcla se purificó por cromatografía instantánea (Companion; 330 g SiO_2 ; éter de petróleo/ EtOAc 0 a 50%). Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto requerido como un sólido blanco. Rendimiento = 9 g, 45% ES+ 282,85, RMN de ^1H (400,0 MHz, CDCl_3) d 7,35 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,21 (m, 1H) y 8,42 (m, 1H) ppm

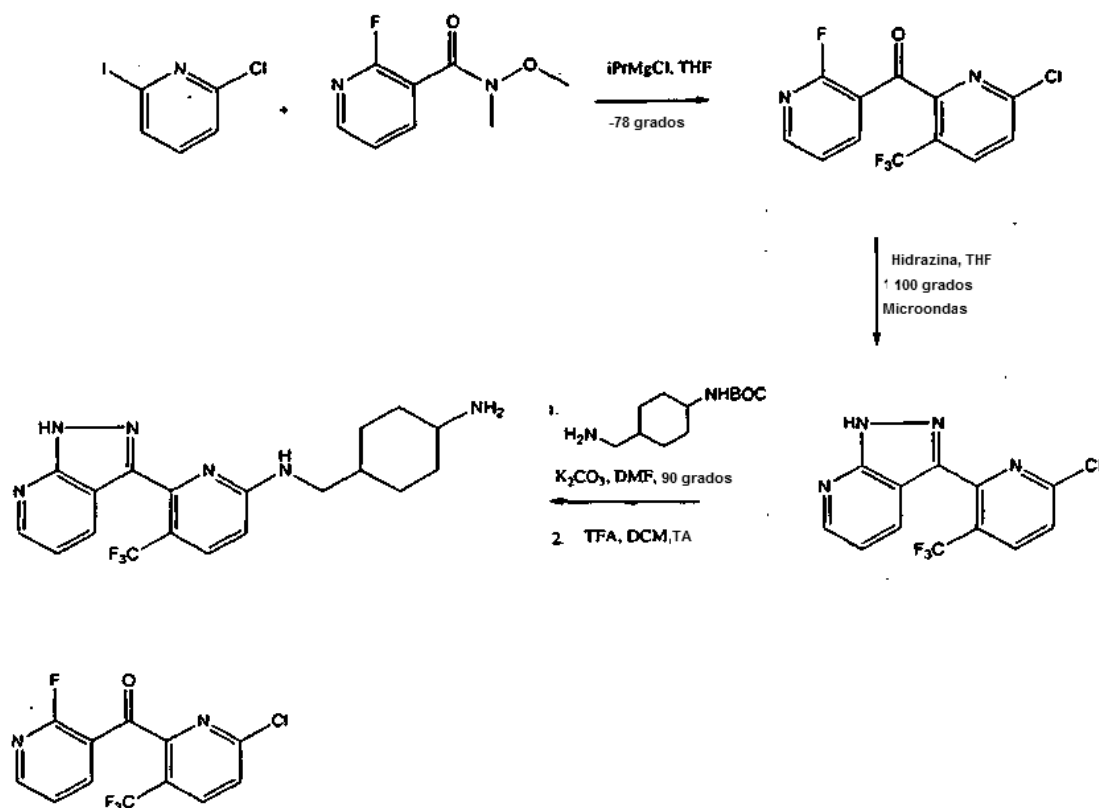


15 Una mezcla de (6-bromo-2-piridil)-(2-fluoro-3-piridil)metanona (10 g, 35,6 mmol) e hidrazina 1M en THF (39,14 ml, 39,14 mmol) se combinó y se agitó a 80°C durante la noche en un tubo sellado. Precipitó un sólido y la mezcla se dejó enfriar y se trató con una pequeña cantidad de propanol. La mezcla se filtró para dar el producto deseado como un sólido blanquecino. Rendimiento = 7,0 g, 72%. ES+ 276.87, RMN de ^1H (400,0 MHz, DMSO) d 7,36 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,61 (m, 1H) y 8,78 (m, 1H) ppm



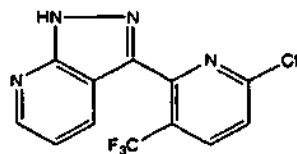
Una mezcla de 3-(6-bromo-2-piridil)-1H-pirazolo[5,4-b]piridina (50 mg), carbonato de potasio (150,6 mg, 1,09 mmol) y 2-metilpropano-1,2-diamina (40,1 mg, 0,45 mmol) en DMF (0,7 ml) se calentó a 150°C durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar, se filtró y el filtrado resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa [Waters Sunfire C18, columna de 10 μM , 100A, gradiente de 10% - 95% de B (disolvente A: 0,05% de TFA en agua, disolvente B: CH_3CN) durante 16 minutos a 25ml/min]. Las fracciones se recogieron, se pasaron a través de un cartucho de bicarbonato de sodio y se liofilizó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (33,5 mg, rendimiento 36%). ES+ 283

Ejemplos 3: N-((4-aminociclohexil)metil)-6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (Compuesto 25)

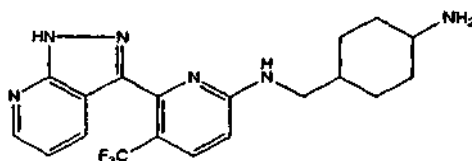


5 A una solución de 6-cloro-2-yodo-3-(trifluorometil)piridina (2,2 g, 7,156 mmol) en THF (20,51 ml), enfriada a -78°C , se añadió cloruro de isopropil magnesio 2M en THF (3,649 ml de 2 M, 7,299 mmol) y la solución se agitó durante 15 minutos. Una solución de 2-fluoro-N-metoxi-N-metilpiridina-3-carboxamida (1,450 g, 7,872 mmol) en THF (4,631 ml) se añadió (durante aprox. 1 min) y la solución marrón resultante se agitó a -78°C durante 1 h. La reacción se inactivó a -78°C mediante la adición de NH_4Cl saturado y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró para dar un aceite amarillo. Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema de 0-30% EtOAc/éter de Pet. Las fracciones relevantes se recogieron se evaporó a sequedad para dar el producto requerido como un aceite de color amarillo. Rendimiento = 1,13 g, 52%. ES+ 304,90, RMN de ^1H (400,0 MHz, CDCl_3) d 7,44 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,49 (m, 2H) ppm

10



15 Una solución de [6-cloro-3-(trifluorometil)-2-piridil]-(2-fluoro-3-piridil)metanona (224 mg, 0,7353 mmol) en THF (1,824 ml) se trató con hidrazina (1,0 M en THF) (735,3 μl de 1M, 0,7353 mmol) y se originó un color amarillo brillante que cambió a un color naranja intenso (sin observarse un aumento real de la temperatura). La reacción se dejó calentar a 100 grados durante 3 horas y después se concentró a vacío para dar un sólido amarillo. Rendimiento = 207 mg, 90%. ES+ 299,90, RMN de ^1H (400,0 MHz, CDCl_3) d 7,36 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,64 (m, 1H) ppm.



20 Una mezcla de 3-(6-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (100 mg, 0,33 mmol), K_2CO_3 (55,53 mg, 0,40 mmol) y N-[4-aminometil]ciclohexil]carbomato de terc-butilo (86,11 mg, 0,40 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 115°C durante 8 horas. La reacción se trató por dilución con DCM, se lavó con bicarbonato acuoso saturado y salmuera. Después de secar sobre MgSO_4 , se filtró la mezcla y se evaporó a sequedad para dar un

ES 2 402 087 T3

- residuo naranja. El residuo se recogió en TFA/DCM (1 ml/3 ml) y se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa [columna Waters Sunfire C18, 10 μ M, 100A, gradiente de 10% - 95% de B (disolvente A: 0,05% de TFA en agua, disolvente B: CH₃CN) durante 16 minutos a 25 ml/min]. Las fracciones se recogieron, se pasaron a través de un cartucho de bicarbonato de sodio y se liofilizó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (29 mg, rendimiento 17%).
- 5 ES+ 391, RMN de ¹H (400,0 MHz, DMSO) d 1,01 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,21 - 1,30 (m, 2H), 1,56 - 1,59 (m, 1H), 1,84 (d, J = 12,1 Hz, 4H), 2,95 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,31 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 4,5, 8,1 Hz, 1H), 7,53 (NH), 7,72 (NH₂), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 1H) y 13,94 (NH) ppm
- 10 La Tabla 2 muestra datos para los compuestos 7 - 14, 18, 20 - 21 y 23 obtenidos en general por una ruta similar a la descrita en el Ejemplo 1
- La Tabla 2 muestra datos para los compuestos 1 - 6, 16-17, 61, 64 y 68 obtenidos en general por una ruta similar a la descrita en el Ejemplo 2.
- La Tabla 2 muestra datos para los compuestos 15, 19, 24-40, 41-60, 62, 63, 65, 66, 67 y 69-86 obtenidos en general por una ruta similar a la descrita en el Ejemplo 3.
- 15

Tabla 2

Nº	M+1 (obs)	TR (min)	RMN de ¹ H
1	283	5,99	
2	269	5,62	
3	309	6,72	
4	337	6,93	
5	283	6,4	
6	281,07	2,47	(DMSO) 1,40 (2H, m), 2,33 (1H, m), 3,44 (2H, m), 3,69 (1H, m), 3,72 (1 H, m), 6,52 (1 H, m), 7,27 (1 H, m), 7,45 (1H, m), 7,69 (1H, m), 8,57 (1H, m), 8,92 (1H, m)
7	332,08	3,17	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 3,41 - 3,48 (m, 1H), 3,71 - 3,76 (m, 1H), 4,85 (sa, 1H), 5,57 (sa, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 3H), 7,42 (d, 2H), 7,50 (t, 1H), 8,55 (dd, 1H) y 8,92 (d, 1H) ppm
8	256	2,54	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 3,47 - 3,51 (m, 2H), 3,63 - 3,68 (m, 2H), 4,77 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,93 (dd, 1 H) y 13,75 (sa, 1H) ppm
9	345,12	2,8	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 2,85 (dd, 0,8H), 2,95 - 3,07 (m, 1,6H), 3,19 - 3,24 (m, 0,8H), 3,19 - 3,41 (señal enmascarada, 3H), 3,63 - 3,70 (m, 2H), 6,44 - 6,48 (m, 1H), 6,65 (sa, 0,3H), 6,73 (t, 0,3 H), 6,83 (t, 0,7H), 7,09 (dd, 0,7 H), 7,16 (dd, 0,3 H), 7,22 - 7,41 (m, 6,6H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 8,53 (dd,1H) y 8,84 -8,89 (m, 1H) ppm
10	297,11	2,55	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 0,89 (d, 6H), 2,42 (s, 1H), 2,93 (d, 1H), 3,32 - 3,37 (señal enmascarada, 4H), 6,53 (t, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,80 (t, 0,4H), 7,27 - 7,34 (m, 2H), 7,46 (t, 1H), 8,53 - 8,55 (m, 1H) y 8,96 - 8,99 (m, 1 H) ppm
11	331,09	2,84	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 3,33 - 3,39 (m, 3H), 3,66 - 3,72 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 3H), 7,44 - 7,51 (m, 3H), 8,55 (dd, 1H) y 8,95 (dd, 1 H) ppm
12	309,11	2,45	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 1,37 (m, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,72 (NH), 7,24 (NH), 7,30 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 8,52 (m, 1 H) y 8,92 (m, 1 H) ppm

ES 2 402 087 T3

(continuación)

Nº	M+1 (obs)	TR (min)	RMN de ¹ H
13	323,12	2,55	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 0,92 - 1,07 (m, 4H), 1,61 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 1,77 - 1,86 (m, 4H), 2,48 (m, 1H), 3,22 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 5,4 Hz, NH), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 1H) y 8,92 (dd, J = 1,4, 8,0 Hz, 1H) ppm
14	309,11	2,37	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 1,08 - 1,11 (m, 2H), 1,71 - 1,76 (m, 3H), 2,37 - 2,43 (m, 2H), 2,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,11 (m, 1H), 6,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 5,3 Hz, NH), 7,23 (m, NH), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 1,4, 4,4 Hz, 1H) y 8,93 (dd, J = 1,4, 8,0 Hz, 1H) ppm
15	380,1	3,43	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 0,81 (dd, 6H), 1,16 - 1,23 (m, 1H), 1,27 - 1,34 (m, 1H), 1,08 - 1,70 (m, 1H), 3,15 - 3,23 (m, 1H), 3,42 - 3,45 (ma, 1H), 3,71 - 3,74 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,46 (sa, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H) y 13,90 (sa, 1H) ppm
16	311,12	2,77	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 0,82 - 0,91 (m, 6H), 1,18 - 1,34 (m, 2H), 1,79 - 1,85 (m, 1H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 3,33 - 3,50 (señal enmascarada, 3H), 6,49 - 6,52 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 8,53 - 8,56 (m, 1H) y 8,93 - 8,97 (m, 1H) ppm
17	311,12	2,92	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 0,80 - 0,94 (m, 6H), 1,39 - 1,46 (m, 2H), 1,70 - 1,77 (m, 1H), 2,70 (d, 2H), 4,10 - 4,32 (sa, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 8,54 (dd, 1H) y 8,94 - 8,99 (m, 1H) ppm
18	295,1	2,3	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 1,28 (m, 3H), 1,86 (m, 2H), 2,51 (q, J = 1,8 Hz, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,85 (NH), 4,09 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,51 (NH), 7,21 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,89 (m, 1H) y 13,71 (NH) ppm
19	400,09	3,34	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 3,40 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 5,56 (NH), 6,69 (m, 1H), 7,30 (m, 6H), 7,56 (NH), 7,77 (m, 1H), 8,48 (m, 2H) y 13,95 (NH) ppm
20	295,05	2,54	RMN final tras la columna RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 1,51 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,85 - 2,93 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 6,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (NH), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 1H) y 8,91 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H) ppm
21	312,12	3,34	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 0,84 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,27 - 1,41 (m, 2H), 1,80 - 1,85 (m, 1H), 3,18 - 3,25 (m, 1H), 3,47 - 3,53 (m, 1H), 3,81 (ma m, 1H), 4,69 (sa, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,92 (dd, 1H) y 13,70 (sa, 1H) ppm
22	295,1	2,35	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 1,43 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,67(m,1H), 2,95 (m, 1H), 3,05 (m,1H), 3,20 (m, 1H), 6,46 (m,1H), 6,83 (m,1H), 7,26 (m, 1H), 7,30 (2NH), 7,48 (m,1H), 8,51 (m,1H), 8,92(m,1H)
23	309,11	2,6	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 1,12 (m, 1H), 1,28 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 4,11 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,72 (NH), 7,31 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,96 (m, 1H) y 13,69 (NH) ppm
24	405,18	3,04	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 0,82 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,33 - 1,43 (m, 5H), 1,79 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,33 - 2,40 (m, 1H), 2,84 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 3,34 (4H), 6,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,47 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 1H), 8,49 (NH) y 8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ppm

ES 2 402 087 T3

(continuación)

Nº	M+1 (obs)	TR (min)	RMN de ¹ H
25	391,12	2,79	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 1,01 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,21 - 1,30 (m, 2H), 1,56 - 1,59 (m, 1H), 1,84 (d, J = 12,1 Hz, 4H), 2,95 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,31 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 4,5, 8,1 Hz, 1H), 7,53 (NH), 7,72 (NH ₂), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 1H) y 13,94 (NH) ppm
26	363,05	2,68	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 1,57 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 4,19 (m, 1 H), 6,67 (m, 1 H), 7,29 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,40 (NH), 8,52 (NH ₂), 8,58 (m, 1H) y 13,95 (NH) ppm
27	377,07	2,68	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 1,34 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,89 (dd, J = 9,2, 12,8 Hz, 3H), 2,84 (dd, J = 12,4, 23,5 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 12,5 Hz, 4H), 6,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 4,5, 8,1 Hz, 1H), 7,61 (NH), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,10 (NH), 8,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 1H) y 13,94 (NH) ppm
28	363,08	2,68	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 1,55 - 1,64 (m, 1H), 1,71 - 2,00 (m, 3H), 2,99 - 3,13 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 3,57 - 3,73 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 4,5, 8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 1H) y 13,91 (NH) ppm
29	363,08	2,75	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 1,40 (m, 1H), 1,5b (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,97 (m, 1 H), 3,15 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1 H) y 8,55 (d, J = 4,3 Hz, 1H) ppm
30	377,12	2,87	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 1,05 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,80 (1H, m), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,45 (m, 1H) y 8,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H) ppm
31	377,12	2,75	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) 1,05 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,49 (cn, J = 1,7 Hz, 3H), 3,02 (m, 3H), 6,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 4,5, 8,1 Hz, 1H), 7,41 (NH), 7,65 (m, 1H), 8,26 (m, 1 H), 8,39 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 1H) y 13,75 (NH) ppm
32	377,07	2,72	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) 1,41 (m, 4H), 1,77 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,29 (m, 1H), 7,64 (NH), 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,44 (m, 1H) 8,60 (m, 1H) y 13,97 (NH) ppm
33	365,07	2,85	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 0,97 (s, 6H), 2,81 (m, 2H), 3,33 - 3,35 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,31 (m, 1H), 7,64 (NH), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,60 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 1H) y 13,98 (NH) ppm
34	405,12	3,1	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) 0,67 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 1,39 (m, 3H), 1,74 (m, 3H), 2,52 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,51 (NH), 7,69 (NH), 7,84 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,62 (m, 1 H) y 13,94 (NH) ppm
35	377,09	2,84	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) 1,39 (m, 4H), 2,03 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,43 (NH), 7,70 (NH), 7,76 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,60 (m, 1 H) y 13,94 (NH) ppm
36	399,08	3,17	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) 1,98 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,57 (NH), 7,83 (m, 1H), 8,55 (m, 2H), y 13,922 (NH) ppm
37	400,08	3,37	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) 4,31 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,21 (m, 1 H) y 8,50 (m, 2H) ppm

ES 2 402 087 T3

(continuación)

Nº	M+1 (obs)	TR (min)	RMN de ¹ H
38	380,1	3,25	RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 0,86 (dd, J = 6,6, 12,8 Hz, 6H), 1,25 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 3,08 (m,1H), 4,13 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,30 (m, 1H), 8,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,51 (m, 1H) y 8,53 - 8,55 (m, 1 H) ppm
39	380,1	3,22	1 RMN de ¹ H (400,0 MHz, DMSO) d 0,82 (dd, J = 6,6, 12,6 Hz, 6H), 1,18 - 1,26 (m, 2H), 1,75 - 1,79 (m, 1H), 3,04 - 3,08 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 6,8, 10,2 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 4,9, 10,2 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 4,5, 8,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H) y 8,57 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 1H) ppm
40	363,05	2,67	RMN de ¹ H (400,0 MHz, CDC13/MeOH) d 1,62 (m, 2H), 2,00 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,05 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,94 (s, 1H), 6,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 4,6, 8,0 Hz, 1H, 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) y 8,33 (d, J = 4,2 Hz, 1 H) ppm
41			14,15 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,41 (dd, 2H), 7,99 (dd, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,02 (dd, 2H)
42			
43			
44			
45			
46			14,15 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,27 (dd, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 2,79 (dd, 2H), 2,33-2,22 (a, 1H), 1,81 (d, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,35 (m, 1H)
47			13,90 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,47 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 3,37 (s, 2H), 1,53-1,32 (m, 10H)
48			
49			9,17 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H)
50			8,59 (dd, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,59 (d, 1H)
51			14,08 (a, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,29 (dd, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (dd, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,72-1,54 (m, 3H)
52			14,06 (a, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,14 (s, 6H)
53			13,86 (a, 1 H), 8,54 (dd, 1H), 8,47 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,37 (a, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,72 (a, 1H), 3,83 (m, 1 H), 3,30 (m, 2H), 1,08 (d, 3H)
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			

ES 2 402 087 T3

(continuación)

Nº	M+1 (obs)	TR (min)	RMN de ^1H
61	309,11	2,5	RMN de ^1H (400,0 MHz, DMSO) d 1,02 (m, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,74 (m, 1 H), 3,84 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,57 (NH), 7,29 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 8,55 (m, 1H) y 8,89 (m, 1H) ppm
62	319	2,9	(400 MHz, DMSO) 4,45 (2H, d), 6,81 (1H, d), 7,28 (1 H, dd), 7,98 (1H, d), 8,07 (1H, t), 8,59-8,65 (2H, m), 14,02 (1H, sa),
63	335	2,62	(d6-DMSO, 400 MHz) 3,91 - 4,00 (2H, m), 4,16 - 4,19 (2H, m), 4,86 - 4,91 (1H, m), 6,71 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,93 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,46 (1H, d), 8,60 (1H, dd), 8,77 (2H, sa), 14,00 (1H, s)
64	285	2,42	
65	441	3,32	(d6-DMSO, 400 MHz) 0,58 (3H, t), 1,75 - 1,81 (2H, m), 3,21 (2H, sa), 3,86 (2H, m), 6,78 (1H, d), 7,27 - 7,32 (2H, m), 7,37 - 7,10 (5H, m), 7,63 (3H, sa), 7,86 (1H, d), 8,46 (1H, d), 8,60 (1H, dd)
66	349	2,72	(d6-DMSO, 400 MHz) 3,04 - 3,11 (1H, m), 3,57 - 3,60 (2H, m), 3,70 - 3,77 (2H, m), 3,91 - 3,98 (2H, m), 6,65 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 7,66 (1H, t), 7,86 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,51 (2H, sa), 8,59 (1H, dd), 13,96 (1H, s)
67	405	3,18	(d6-DMSO, 400 MHz) 0,75 (6H, d), 1,64 (2H, d), 1,68 - 1,74 (1H, m), 3,61 - 3,70 (4H, ma), 3,84 - 3,89 (2H, m), 6,76 (1H, d), 7,27 (1H, dd), 7,61 (1H, t), 7,88 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,53 (2H, sa), 8,59 (1H, dd), 13,93 (1H, s)
68	355	2,9	(d6-DMSO, 400 MHz) 0,85 (6H, d), 1,70 (2H, d), 1,76 - 1,82 (1H, m), 3,64 - 3,71 (4H, m), 3,90 - 3,96 (2H, m), 6,67 (1H, dd), 6,90 (1H, t), 7,28 (1H, dd), 7,57 (1H, dd), 8,54 (2H, sa), 8,60 (1 H, dd), 8,68 (1H, dd), 13,93 (1 H, sa)
69			
70			
71			
72			
73			
74			
75			8,57 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,94 (t, 2H), 2,84 (t, 2H),
76			13,85 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,66 (d, 4H), 3,61 (t, 4H), 3,15 (s, 4H), 2,47 (d, 1H),
77			8,55 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,22 (s, 15H), 7,12 (d, 1H), 4,85 (t, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,47 (m, 1H),
78			9,68 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,23 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,38 (s, 2H),
79			13,85 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,25 (m, 1 H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,44 (s, 1H),
80			13,91 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,62(d, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,44 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 0,88 (t, 3H),

(continuación)

Nº	M+1 (obs)	TR (min)	RMN de ^1H
81			13,91 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,26 (m, 4H),
82			13,90 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 3,56 (m, 3H), 3,43 (d, 2H),
83			13,92 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,66 (d, 1H), 4,79 (a, 2H), 3,57 (a, 1H), 3,43 (a, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 1,42-1,48 (m, 1H), 1,28-1,37 (m, 1H), 0,82 (t, 3H),
84			13,12 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,26 (q 1H), 7,23 (a, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,66 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 5H), 1,54-1,55 (m, 1H), 1,23-1,31 (m, 3H), 0,98 (m, 1H),
85			13,93 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,26 (m, 8H), 7,11 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,56 (s, 1H), 2,95 (m, 1H), (m, 1H), 1,90 (m, 1H),
86			13,88 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (s, 3H), 6,96 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,15 (s, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 0,90 (m, 3H),

En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, son eficaces para la inhibición de PKC theta. La selectividad para la inhibición de PKC theta por los compuestos de la invención se ensayó y los resultados se muestran en el siguiente Ejemplo. Los datos obtenidos muestran los valores de selectividad de la isoforma PKC theta, mostrando potencias K_i para PKC theta, PKC delta y PKC alfa.

5 Ejemplo 4

PKC theta

Se preparó una solución tampón de ensayo que consistía en HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl_2 10 mM, NaCl 25 mM, EDTA 0,1 mM y Brij 0,01%. Se preparó en un tampón de ensayo un tampón de la enzima que contiene los reactivos a las concentraciones finales del ensayo de Triton X-100 0,00001%, 200 $\mu\text{g/ml}$ de fosfatidilserina, 20 $\mu\text{g/ml}$ de diacilglicerol, NADH 360 mM, fosfoenolpiruvato 3 mM, 70 $\mu\text{g/ml}$ de piruvato quinasa, 24 $\mu\text{g/ml}$ de lactato deshidrogenasa, DTT 2 mM, péptido sustrato 100 μM (ERM RPRKRQGSVRRRV SEC ID N° 1) y quinasa PKC theta 18 nM. A 60 μl de este tampón de la enzima, se añadió en una placa de 384 pocillos, 2 μl de solución madre de VRT en DMSO. La mezcla se dejó equilibrar durante 10 minutos a 30°C. La reacción enzimática se inició mediante la adición de 5 μl de solución madre de ATP preparada en tampón de ensayo a una concentración de ensayo final de 240 μM . Los datos de la velocidad inicial se determinaron a partir de la velocidad de cambio de absorbancia a 340 nM (correspondiente al consumo estequiométrico de NADH) usando un lector de placas Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) durante 15 min a 30°C. Para cada determinación de K_i se obtuvieron por duplicado 12 puntos de datos que cubren el intervalo de concentración VRT de 0 a 20 μM (las soluciones madre de DMSO se prepararon a partir de una solución madre inicial de VRT 10 mM con sucesivas diluciones seriadas 1:2). Los valores de K_i se calcularon a partir de los datos de velocidad inicial por regresión no lineal utilizando el paquete de software Prism (Prism 4.0a, GraphPad Software, San Diego, CA). Los valores de K_i se representan como A < 0,05 μM , B < 0,5 μM , B* > 0,7 μM , C < 2,8 μM , C* > 1,25 μM , D* > μM , 2 D > 2,8 μM .
 Los compuestos A son: 1, 9, 18, 36, 61, 67 y 68.
 Los compuestos B son: 2, 3, 4, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 19, 22, 24, 25, 30, 33, 37, 38, 44, 47, 65, 70, 75 y 79.
 Los compuestos B* son: 7, 8, 15, 17, 20, 21, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 39, 41, 42, 43, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 66, 69, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 85 y 86.
 Los compuestos C son: 5, 23 y 40.

En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, son eficaces para la inhibición de PKC theta

30 PKC Delta

Se preparó una solución tampón de ensayo que consistía en HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl_2 10 mM, NaCl 25 mM, EDTA 0,1 mM y Brij 0,01%. Se preparó en un tampón de ensayo un tampón de la enzima que contiene los reactivos a las concentraciones finales del ensayo de Triton X-100 0,002%, 200 $\mu\text{g/ml}$ de fosfatidilserina, 20 $\mu\text{g/ml}$ de diacilglicerol, NADH 360 mM, fosfoenolpiruvato 3 mM, 70 $\mu\text{g/ml}$ de piruvato quinasa, 24 $\mu\text{g/ml}$ de lactato deshidrogenasa, DTT 2 mM, péptido sustrato 100 μM (ERM RPRKRQGSVRRRV SEC ID N° 2) y quinasa PKC delta 46 nM. A 16 μl de este tampón de la enzima, se añadió en una placa de 384 pocillos, 1 μl de solución madre de VRT

en DMSO. La mezcla se dejó equilibrar durante 10 minutos a 30°C. La reacción enzimática se inició mediante la adición de 16 µl de solución madre de ATP preparada en tampón de ensayo a una concentración de ensayo final de 150 µM. Los datos de la velocidad inicial se determinaron a partir de la velocidad de cambio de absorbancia a 340 nM (correspondiente al consumo estequiométrico de NADH) usando un lector de placas Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) durante 15 min a 30°C. Para cada determinación de K_i se obtuvieron por duplicado 12 puntos de datos que cubren el intervalo de concentración VRT de 0 a 20 µM (las soluciones madre de DMSO se prepararon a partir de una solución madre inicial de VRT 10 mM con sucesivas diluciones seriadas 1:2). Los valores de K_i se calcularon a partir de los datos de velocidad inicial por regresión no lineal utilizando el paquete de software Prism (Prism 4.0a, GraphPad Software, San Diego, CA).

5 Los compuestos A son: 61.

Los compuestos B son: 1, 3, 4, 9, 11, 12, 14, 16, 18, 22, 36, 67 y 68.

Los compuestos C son: 2, 5, 6, 10, 13, 19, 23 y 37.

Los compuestos C* son: 24-35, 38-60, 62-66 y 69-86.

Los compuestos D* son 7, 8, 15, 17, 20 y 21.

15 PKC Alfa

Se preparó una solución tampón de ensayo que consistía en HEPES 100 mM (pH 7,5), $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 25 mM, EDTA 0,1 mM y Brij 0,01%. Se preparó en un tampón de ensayo un tampón de la enzima que contiene los reactivos a las concentraciones finales del ensayo de Triton X-100 0,002%, 100 µg/ml de fosfatidilserina, 20 µg/ml de diacilglicerol, NADH 360 µM, fosfoenolpiruvato 3 mM, 70 µg/ml de piruvato quinasa, 24 µg/ml de lactato deshidrogenasa, DTT 2 mM, péptido sustrato 100 µM (RRRRRKGSFKRKA SEC ID N° 1) y quinasa PKC alfa 4,5 nM. A 16 µl de este tampón de la enzima, se añadió en una placa de 384 pocillos, 1 µl de solución madre de VRT en DMSO. La mezcla se dejó equilibrar durante 10 minutos a 30°C. La reacción enzimática se inició mediante la adición de 16 µl de solución madre de ATP preparada en tampón de ensayo a una concentración de ensayo final de 130 µM.

20 Los datos de la velocidad inicial se determinaron a partir de la velocidad de cambio de absorbancia a 340 nM (correspondiente al consumo estequiométrico de NADH) usando un lector de placas Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) durante 15 min a 30°C. Para cada determinación de K_i se obtuvieron por duplicado 12 puntos de datos que cubren el intervalo de concentración VRT de 0 a 20 µM (las soluciones madre de DMSO se prepararon a partir de una solución madre inicial de VRT 10 mM con sucesivas diluciones seriadas 1:2). Los valores de K_i se calcularon a partir de los datos de velocidad inicial por regresión no lineal utilizando el paquete de software Prism (Prism 4.0a, GraphPad Software, San Diego, CA).

25 Los compuestos B son: 3, 9, 18, 61, 67 y 68.

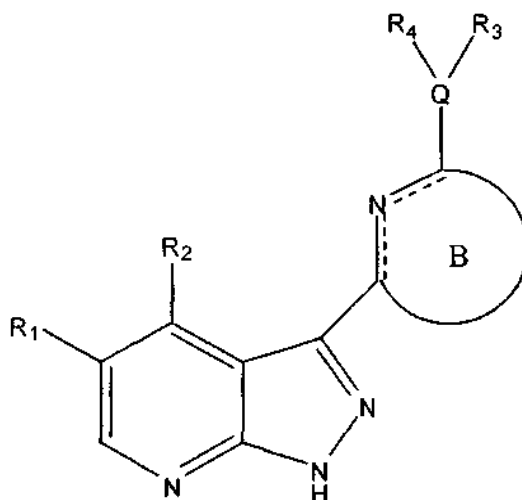
Los compuestos C son: 1, 5, 6, 11 y 36.

Los compuestos C* son: 2, 4, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 19-35, 37-60, 62-66, 69-86.

35 Si bien los inventores han descrito varias realizaciones de esta invención, es evidente que nuestros ejemplos básicos se pueden alterar para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos, métodos y procedimientos de la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención ha de ser definido por las reivindicaciones adjuntas en vez de por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



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

- 5 R₁ es -H, halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂, alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b;
- R₂ es -H, halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂, alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b;
- 10 Q es -N-, -O- o -S-;
- el anillo B es un anillo heteroaromático monocíclico de 6 elementos opcionalmente condensado con un anillo aromático o no aromático y el anillo B está opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_c;
- 15 Y es -Y1-Q1;
- Y1 está ausente, o es C 1-10 alifático, en el que hasta tres unidades de metileno de Y1 están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; e Y1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d;
- 20 Q1 es ausente o es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y Q1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b; en el que cuando B está sustituido con Y entonces Y1 y Q1 no están ambos ausentes;
- R₃ está ausente, o es -H o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a;
- 25 R₄ es un alifático C1-C10, en el que hasta tres unidades de metileno de R₄ están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y R₄ está opcional e independientemente sustituido con un anillo C e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o R₄ es el anillo C;
- el anillo C es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 elementos que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre opcional e independientemente sustituido con un Z o independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b;
- 30 Z es -Y2-Q2;
- 35 Y2 está ausente o es alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno de Y2 están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y Y2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d;
- 40 Q2 está ausente, es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 elementos que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y Q2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_e; en el que cuando C está sustituido con Z entonces Y2 y Q2 no está ninguno ausente;
- 45 cada R es independientemente -H o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, cada J_a es independientemente halógeno, -OR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR,

-CN, -NO₂ o oxo;

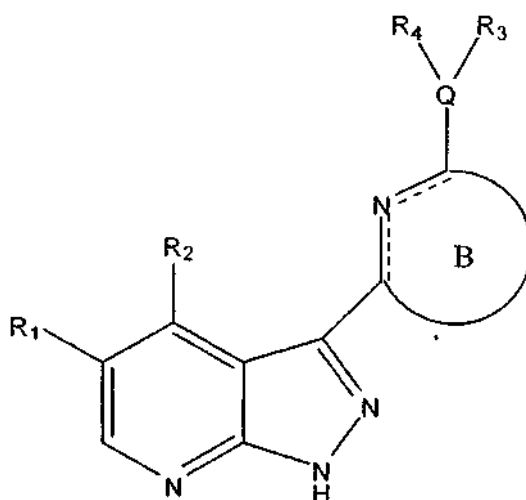
cada J_b es independientemente halógeno, -OR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -CN, -NO₂, oxo o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a;

5 cada J_c es independientemente halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)R, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂ o alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b;

cada J_d es independientemente halógeno, -OH, -NH₂, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -CN o -NO₂;

10 cada J_e es independientemente halógeno, -OH, -NH₂, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -CN, -NO₂, oxo, alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno están opcional e independientemente sustituidas con G' en el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y el grupo alifático está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d o J_e es cicloalifático C3-8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b; cada R es independientemente -H o alquilo C1-C6 y cada p es independientemente 0, 1 o 2.

15 2. Un compuesto de la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula estructural:



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

20 R₁ es -H, halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂, alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b;

R₂ es -H, halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂, alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a, o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b;

25 Q es -N-, -O- o -S-;

el anillo B es un anillo heteroaromático monocíclico de 6 elementos opcionalmente condensado con un anillo aromático o no aromático; y el anillo B está opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_c;

Y es -Y1-Q1;

30 Y1 está ausente o es alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno de Y1 están opcional e independientemente sustituidas con G' en el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; e Y1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d;

35 Q1 está ausente o es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y Q1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b; en el que cuando B está sustituido con Y entonces Y1 y Q1 no son ninguno ausente;

R₃ está ausente, -H o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a;

40 R₄ es un alifático C1-C10, en el que hasta tres unidades de metileno de R₄ están opcional e independientemente sustituidas con G' en el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y R₄ está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d o R₄ es el anillo C;

45 el anillo C es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 elementos que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre opcional e independientemente sustituido con un Z o independientemente además opcional e independientemente

sustituido con uno o más J_b ;

Z es $-Y_2-Q_2$;

Y_2 está ausente o es alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno de Y_2 están opcional e independientemente sustituidas con G' en el que G' es $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R')$ o $-S(O)_p$; y Y_2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d ;

Q_2 está ausente, un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 elementos que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y Q_2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_e ; en el que cuando C está sustituido con Z entonces Y_2 y Q_2 no está ninguno ausente;

cada R es independientemente $-H$ o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a ; cada J_a es independientemente halógeno, $-OR$, $-N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)OR$, $-CN$, $-NO_2$ o oxo;

cada J_b es independientemente halógeno, $-OR$, $-N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)OR$, $-CN$, $-NO_2$, oxo o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a ; cada J_c es independientemente halógeno, $-OR'$, $-N(R')$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'C(O)OR'$, $-CN$, $-NO_2$ o alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a , o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b ;

cada J_d es independientemente halógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-CN$, o $-NO_2$;

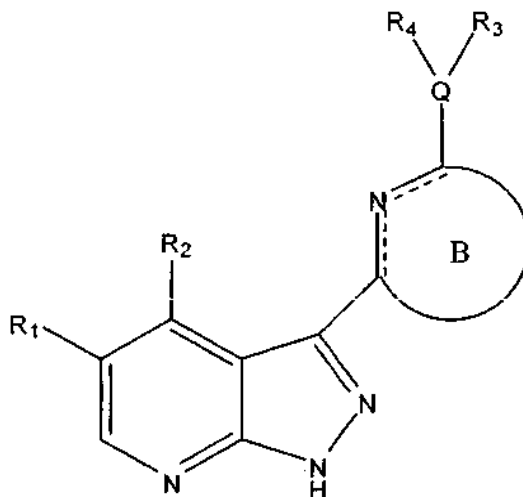
cada J_e es independientemente halógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-CN$,

$-NO_2$, oxo, alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno están opcional e independientemente sustituidas con G' el que G' es $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R')$ o $-S(O)_p$; y el grupo alifático está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d o J_e es cicloalifático C3-8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b ;

cada R es independientemente $-H$ o alquilo C1-C6 y

cada p es independientemente 0, 1 o 2.

3. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 representado por la siguiente fórmula estructural:



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

R_1 es $-H$, halógeno, $-OR'$, $-N(R')$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'C(O)OR'$, $-CN$, $-NO_2$, alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a , o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b ;

R_2 es $-H$, halógeno, $-OR'$, $-N(R')$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'C(O)OR'$, $-CN$, $-NO_2$, alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a , o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b ;

Q es $-N-$, $-O-$ o $-S-$;

el anillo B es un anillo heteroaromático monocíclico de 6 elementos opcionalmente condensado con un anillo aromático o no aromático y el anillo B está opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_c ;

Y es $-Y_1-Q_1$;

Y_1 está ausente o alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno de Y_1 están opcional e independientemente sustituidas con G' en el que G' es $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R')$ o $-S(O)_p$; y Y_1 está opcional e

independientemente sustituido con uno o más J_d ;

Q1 está ausente o un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y Q1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b ; en la que Y1 y Q1 no están ambos ausente;

R₃ está ausente, -H o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a ;

R₄ es un alifático C1-C10, en el que hasta tres unidades de metileno de R₄ están opcional e independientemente sustituidas con G' en el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y R₄ está opcional e independientemente sustituido con un anillo C e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a ; o

R₄ es el anillo C;

el anillo C es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 elementos que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre opcional e independientemente sustituido con un Z o independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b ;

Z es -Y2-Q2;

Y2 está ausente o alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno de Y2 están opcional e independientemente sustituidas con G' en el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; e Y2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d ;

Q2 está ausente, un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de C3-8 elementos que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 elementos que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y Q2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_e ;

en la que Y2 y Q2 no son ambos ausente;

cada R es independientemente -H o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a ; cada J_a es independientemente halógeno, -OR, -N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -CN, -NO₂ u oxo;

cada J_b es independientemente halógeno, -OR, -N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR; -CN, -NO₂, oxo o alquilo C1-C6 opcional e independientemente sustituido con J_a ;

cada J_c es independientemente halógeno, -OR', -N(R')₂, -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -CN, -NO₂ o alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a , o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b ;

cada J_d es independientemente halógeno, -CN o -NO₂;

cada J_e es independientemente halógeno, -CN, -NO₂, oxo, alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno están opcional e independientemente sustituidas con G' en el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y el grupo alifático está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_d o J_e es cicloalifático C3-8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b ;

cada R es independientemente -H o alquilo C1-C6 y cada p es independientemente 0, 1 o 2.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 en el que:

R₁ es -H, halógeno, alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a , o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b y

R₂ es -H, halógeno, alifático C1-C10 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a , o cicloalifático C3-C8 opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b .

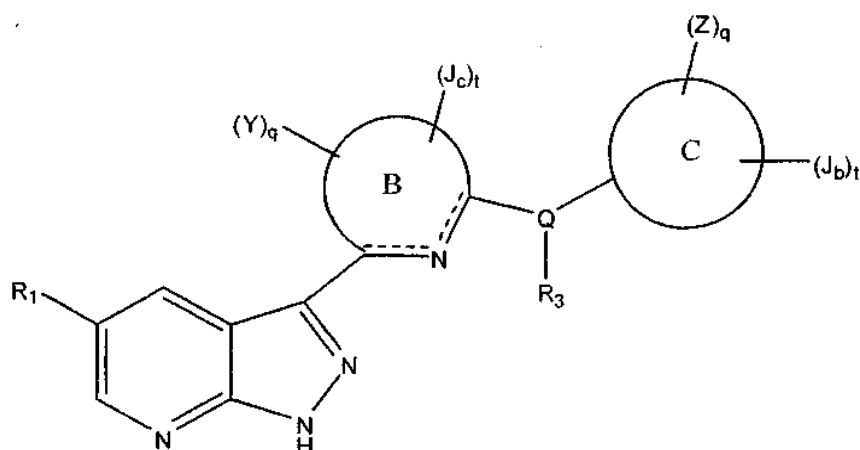
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que:

R₂ es -H.

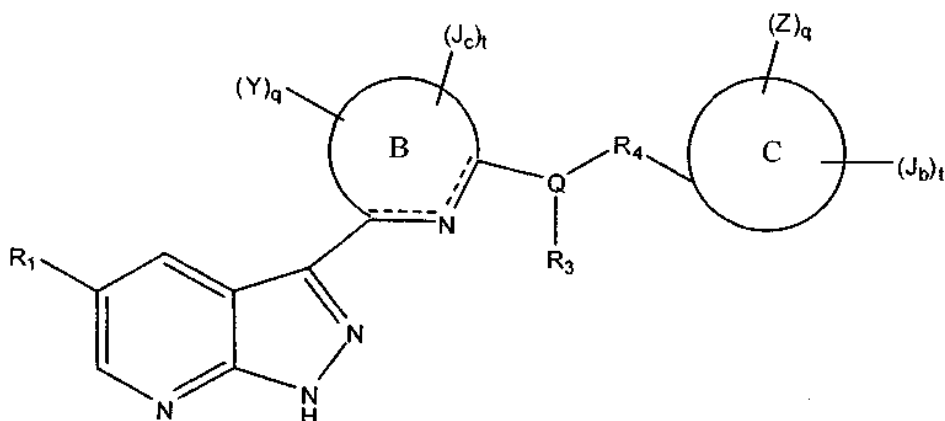
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que:

R₁ es -H, halógeno o haloalquilo C1-C10.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 6 en el que el compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



y



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

- 5 R₄ es un alifático C1-C10, en el que hasta tres unidades de metileno de R₄ están opcional e independientemente sustituidas con G', en el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p; y R₄ está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a; cada q es independientemente 0 o 1; y cada t es independientemente 0, 1 o más.
- 10 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que:
 el anillo B es piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, isoquinolilo, quinazolinilo, piridopiridilo, piridopiradazinilo, pirrolopiridilo, pirazolopiridilo, pirrolopirimidinilo o pirrolopirazinilo, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además y opcional e independientemente sustituido con uno o más J_e.
- 15 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que:
 el anillo B es piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, isoquinolilo, pirrolopiridilo, pirazolopiridilo, pirrolopirimidinilo o pirrolopirazinilo, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además y opcional e independientemente sustituido con uno o más J_e.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en el que:
- 20 el anillo B es piridilo opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además y opcional e independientemente sustituido con uno o más J_e.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en el que:
 el anillo B es pirazinilo opcionalmente sustituido con un Y e independientemente además y opcional e independientemente sustituido con uno o más J_e.
- 25 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11 en el que:

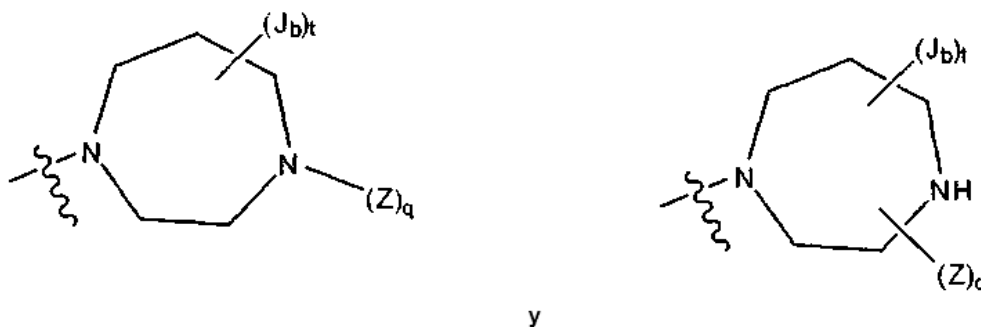
5 el anillo C está seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piperidinilo, piperizinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, diazepanilo, triazepanilo, azocanilo, diazocanilo, triazocanilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, quinolilo, quinoxalilo, indolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazocanilo, oxazepanilo, azabicyclohexilo, azabicycloheptilo, azabicyclooctilo, azabicyclononilo, azabicyclodecilo, diazabicyclohexilo, diazabicycloheptilo, azetidino, isoindolino, isoindolilo, dihidroindazolilo, dihidrobencimidazolilo, morfolinilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahidropirazinilo, dihidropirazinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, octahidropirrolpirazilo, octahidropirrolpiridilo, octahidropiridopirazilo, octahidropiridopiridilo, diazabicyclooctilo, diazabicyclononilo, diazabicyclodecilo, tiazepanilo y tiazocanilo en el que cada anillo está opcionalmente sustituido con un Z e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11 en el que el anillo C está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, diazabicyclooctilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, azetidino, morfolinilo, azepanilo, diazabicycloheptilo, diazabicyclooctilo, indolilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, octahidropirrolpirazilo, octahidropirrolpiridilo, octahidropiridopirazilo, octahidropiridopiridilo, tiadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, diazepanilo y oxazepanilo, en el que cada anillo está independientemente opcionalmente sustituido con un Z e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11 en el que el anillo C está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, fenilo, piridilo, piperidinilo, piperazinilo, diazepanilo, pirrolidinilo, pirrolilo, pirrazolilo, azetidino, morfolinilo, azepanilo, 2,5-diazabicycloheptilo, diazabicyclooctilo, indolilo, tetrahidropiridilo, octahidro-1H-pirrol[2,3-b]pirazilo, octahidropirrol[1,2-a]pirazilo y oxazepanilo, en el que cada anillo está opcionalmente sustituido con un Z e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b .

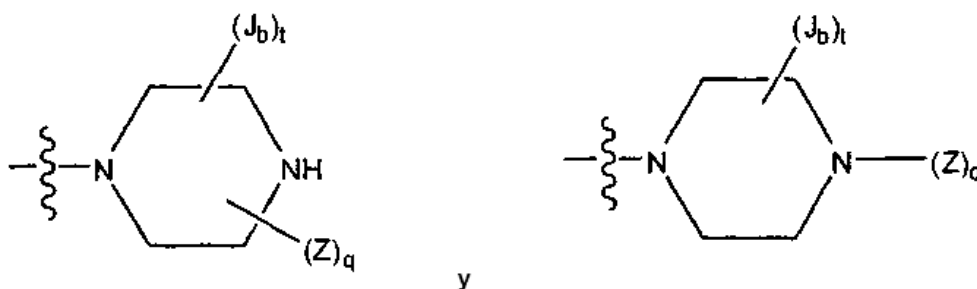
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11 en el que el anillo C está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo, diazapanilo, pirrolidinilo, azetidino y azepanilo, en el que cada anillo está opcional e independientemente sustituido con un Z e independientemente además opcional e independientemente sustituido con uno o más J_b .

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11 en el que el anillo C está representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



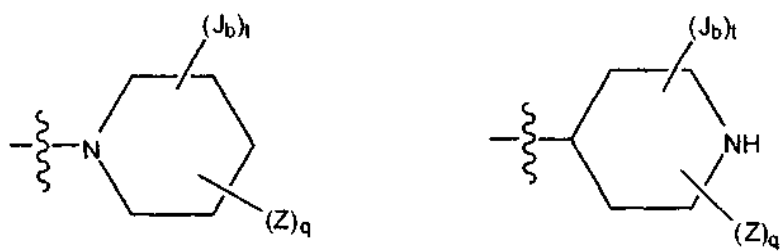
q es 0 o 1; y
t es 0, 1 o más.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11 en el que el anillo C está representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



q es 0 o 1; y
t es 0, o 1-4 o

en la que el anillo C está representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



5

y
q es 0 o 1; y
t es 0 o 1-4 .

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, - 17 en el que:

10 R_4 es un alifático C1-10, en el que hasta tres unidades de metileno de R_4 están opcional e independientemente sustituidas con G' ; en el que G' es -O-, -C(O)-, -N(R')- o -S(O)_p-; y R_4 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a .

19. El compuesto de la reivindicación 18 en el que:

15 R_4 es un alifático C2-10, en el que hasta tres unidades de metileno de R_4 están opcional e independientemente sustituidas con G' ; en el que G' es -O- o -N(R')- y R_4 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_a .

20. Una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable

20 21. El compuesto de las reivindicaciones 1-19 o la composición de la reivindicación 20 para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno mediado por PKC theta seleccionado de una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa.