

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 854**

51 Int. Cl.:

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

C07D 401/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2006 E 06825267 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 1928456**

54 Título: **Compuestos de pirazol sustituidos**

30 Prioridad:

30.09.2005 US 722217 P

31.10.2005 US 732340 P

04.11.2005 US 733868 P

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

18.05.2015

73 Titular/es:

**MIKANA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
9640 MEDICAL CENTER DRIVE
ROCKVILLE, MD 20850, US**

72 Inventor/es:

**XIAO, XIAO-YI;
PATEL, DINISH V.;
WARD, JOHN S.;
BRAY, MARK R.;
AGOSTON, GREGORY E. y
TRESTON, ANTHONY M.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 535 854 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

Compuestos de pirazol sustituidos

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EEUU n.º 60/722.217, presentada el 30 de septiembre, 2005, la solicitud provisional de EEUU n.º 60/732.340, presentada el 31 de octubre, 2005, y la solicitud provisional de EEUU n.º 60/733.868, presentada el 4 de noviembre, 2005, todas las cuales se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

Campo de la invención

10 Esta invención se dirige a inhibidores de proteína quinasas, a composiciones que comprenden dichos inhibidores y a sus métodos de uso. Más en concreto, la invención se refiere a inhibidores de la proteína quinasa Aurora A (Aurora-2). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas, así como a métodos para tratar enfermedades asociadas con proteína quinasas, en especial enfermedades asociadas con Aurora A, tales como cáncer.

Antecedentes de la invención

15 En años recientes, la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto asistida por la mejor comprensión de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades concretas. Una clase importante de enzimas que se ha sometido a un estudio en profundidad son las proteínas quinasas.

20 Las proteína quinasas median en la transducción de señales intracelular realizando la transferencia del fosforilo desde un nucleósido trifosfato a un aceptor de proteína que está implicado en una vía de señalización. Existen una serie de quinasas y vías a través de las cuales los estímulos extracelulares y otros estímulos provocan la aparición de una diversidad de respuestas celulares dentro de la célula. Los ejemplos de estos estímulos incluyen señales de estrés ambiental y químico (por ejemplo, choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxinas bacterianas, H₂O₂), citoquinas (por ejemplo, interleuquina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) y factores del crecimiento (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y factor del crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede provocar 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 y la regulación del ciclo celular.

30 Muchas enfermedades están asociadas con unas respuestas celulares anómalas activadas por acontecimientos mediados por proteína quinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer o enfermedades relacionadas con hormonas. Por consiguiente, se ha realizado un considerable esfuerzo en la química médica para descubrir inhibidores de proteína quinasas que sean eficaces como agentes terapéuticos.

35 En los seres humanos, existen tres quinasas Aurora muy relacionadas entre sí que son serina/treonina proteína quinasas (véase, Andrews, P. D., *et al.*, Curr. Opin. Cell. Biol., 2003, 15, 672-683; Carmena, M., Earnshaw, W. C., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 2003, 4, 842-854; Brown, J. R., *et al.*, BMC Evol. Biol., 2004, 4, 39; Andrews, P. D., Oncogene, 2005, 24, 5005-5015). A pesar de la relación con respecto a la secuencia de las Aurora A, B y C, la localización y la función de estas quinasas es muy distinta. Como resultado, la sobreexpresión o la activación de cada una de estas quinasas se ha asociado con diferentes estados de enfermedad, que incluyen enfermedades proliferativas, tales como el cáncer.

40 Los miembros de esta familia muestran una localización subcelular diferenciada durante la mitosis y son degradados por el proteosoma después de la salida de la mitosis (Graham *et al.* (2002), J. Biol. Chem., 277:42419-42422). A menudo, las quinasas aparecen formando un complejo con otras proteínas, que incluyen estructuras citoesqueléticas.

45 Las quinasas Aurora comparten un dominio catalítico C-terminal conservado, observándose una mayor variación en el N-terminal. La Aurora A (Aurora-2) es exclusiva por la presencia de dos restos lisina en el dominio de unión a nucleótidos de la quinasa (Warner *et al.* (2003), Molecular Cancer Therapeutics, 2:589-595).

50 Se han observado unos niveles máximos del polipéptido de Aurora A y una actividad máxima de la Aurora A en la transición de G₂/M que conduce a la profase mitótica, localizándose el polipéptido en el polo del huso mitótico (Graham *et al.* (2002), J. Biol. Chem., 277:42419-42422; Sakai *et al.* (2002), J. Biol. Chem., 277:48714-48723). La Aurora A parece regular la duplicación cromosómica asociándose la expresión aberrante con aneuploidía y un fenotipo clínico agresivo, en particular en tumores sólidos. Estas observaciones, y otros datos experimentales, sugieren que la Aurora A altera la cascada de señalización que regula la segregación cromosómica (Sen *et al.* (2002), J. Nat. Cancer. Inst., 94:1320-1329).

La Aurora A también parece actuar en la meiosis, probablemente en la separación de los cromosomas homólogos y en la rotación del huso. La inyección de anticuerpos contra Aurora A en oocitos de *Xenopus* evita la extrusión del primer cuerpo polar y provoca la detención en la meiosis I (Castro *et al.* (2003), J. Biol. Chem., 2236-2241). Se sabe que la proteína similar a la quinesina de *Xenopus*, Eg5, es un sustrato para la Aurora-2 (Castro *et al.* (2003), J. Biol. Chem. 2236-2241).

Además, estudios *in vitro* demuestran que la Aurora A se incorpora en la cromatina y fosforila la histona H3, y probablemente también la histona H2B (Scrittore *et al.* (2001), J. Biol. Chem., 276:30002-30010). La fosforilación de H3, por ejemplo, en la serina-10, durante el ensamblaje de los cromosomas, parece ser un acontecimiento conservado en la división de células eucariotas. La inhibición de la fosforilación de H3 conduce a la condensación de los cromosomas, una segregación anómala, y a la pérdida de cromosomas durante la mitosis y la meiosis (Scrittore *et al.* (2001), J. Biol. Chem., 276:30002-30010).

Por consiguiente, el modelo emergente para la fosforilación de histonas es análogo al de la acetilación de histonas, en el que se han asociado actividades enzimáticas parcialmente redundantes con modificaciones en las histonas aunque diferentes enzimas pueden actuar en diferentes contextos celulares. Por ejemplo, algunas enzimas pueden modificar las histonas en general, mientras que otras enzimas modifican a las histonas de una manera dirigida, por ejemplo, de una manera específica de secuencia o de dominio en el contexto de la cromatina ensamblada (véase, por ejemplo, Scrittore *et al.* (2001), J. Biol. Chem., 276:30002-30010). Según este modelo, la Aurora A parece ser una quinasas responsable de la modificación de histonas dirigida, en el contexto de la cromatina ensamblada o en ensamblaje.

Otros miembros de la familia de las quinasas Aurora también están asociados con la mitosis y la meiosis. La Aurora B, igual que la Aurora A, está implicada en acontecimientos de fosforilación de proteínas diferenciados que regulan el ciclo celular. A diferencia de la Aurora A, la Aurora B se localiza en la cromatina centromérica interna desde la profase hasta la transición de la metafase a la anafase, y después se encuentra en el cuerpo medio a lo largo de la citocinesis (véase, Andrews, P. D., Oncogene, 2005, 24, 5005-5015, *loc. cit.*). La función de la Aurora B es asegurar una segregación precisa de los cromosomas y una citocinesis apropiada. La Aurora B parece estar asociada con una survivina, un polipéptido que está asociado con el centrómero interno y sufre un grado considerable de alargamiento durante la mitosis. La survivina parece estar implicada con la inhibición de la apoptosis, así como con el control del ciclo celular. De modo interesante, la Aurora B y la survivina se deslocalizan durante la endomitosis de megacariocitos, un proceso mediante el cual se pasa por alto la anafase tardía y la citocinesis, lo cual conduce a la poliploidía de los megacariocitos (Zhang *et al.* (2004), Blood, 103:3717-3726). Los inhibidores de esta función en una enfermedad proliferativa, tal como el cáncer, conducirían a la estasis y la muerte celular, lo cual hace que estos inhibidores sean útiles en la quimioterapia del cáncer.

La Aurora C (Aurora-3) es el miembro de la familia menos estudiado y conocido. La Aurora C se localiza en los centrosomas desde la anafase hasta la telofase (o incluso la citocinesis), y es muy expresada en los testículos (Brown *et al.* (2004), BMC Evolutionary Biology, 4:39).

Tal como se indicó anteriormente, las quinasas Aurora están sobreexpresadas en ciertos tipos de cánceres, que incluyen cáncer de colon, mama y otros cánceres de tumores sólidos. Los genes que codifican las quinasas Aurora A y B tienden a estar amplificadas en ciertos tipos de cánceres, mientras que el gen que codifica la Aurora C quinasas reside en una región del cromosoma que está sujeta a redistribución y delección. La Aurora A se ha asociado con una diversidad de malignidades, que incluyen cáncer de colon primario, cáncer colorrectal, de mama, estómago, ovárico, de próstata y cervical, neuroblastoma y otros cánceres de tumores sólidos (Warner *et al.* (2003), Molecular Cancer Therapeutics, 2:589-595).

Se han descrito inhibidores de la Aurora A. Por ejemplo, Harrington *et al.* ((2004), Nat. Med., 10:262-267) han descrito VX-680, un inhibidor de molécula pequeña que bloquea el avance del ciclo celular e induce la apoptosis en ciertos tipos de tumores en modelos de xenoinjerto *in vivo*. También se describe un inhibidor de pirazol de la quinasas Aurora A en la patente de EEUU n.º 6.653.301 (Bebington *et al.*, expedida el 25 de noviembre, 2003).

Hauf *et al.* ((2003), J. Cell. Biol., 161:281-294) han identificado la indolinona (hesperadina) como un inhibidor de la Aurora B, que provoca que las células entren en anafase con cromosomas monoorientados, que presentan ambos cinetocoros hermanos unidos a un único polo del huso (una condición conocida como unión sintética).

Ditchfield *et al.* ((2003), J. Cell. Biol., 161:267-280) describen ZM447439 ((4-(4-(N-benzoilamino)anilino)-6-metoxi-7-(3-(1-morfolino)propoxi)quinazolina), un inhibidor de quinasas Aurora que interfiere con el alineamiento de los cromosomas, la segregación y la citocinesis.

El documento WO 2004/037814 describe composiciones de indazolinona específicas y se indica que son útiles como inhibidores de quinasas.

El documento US 2003/0004161 describe compuestos de pirazol específicos y se indica que son útiles como inhibidores de proteína quinasas.

El documento US 2005/0038023 también describe compuestos de pirazol específicos y se indica que son útiles

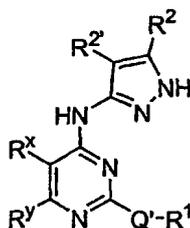
como inhibidores de proteína quinasas.

Por consiguiente, los inhibidores de quinasas, en particular, los inhibidores de quinasas Aurora, tienen un interés particular para el tratamiento de ciertos trastornos, que incluyen cáncer. Los compuestos que muestran dicha inhibición tienen un valor particular.

5 Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos, o sus derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables, composiciones y métodos para tratar enfermedades mediadas por quinasas. Estas enfermedades incluyen cánceres primarios, secundarios y metastásicos, tales como melanoma, linfoma, leucemia, cáncer de colon, cáncer colorrectal, de mama, pulmón, riñón, pancreático, renal, del SNC, de estómago, ovárico, de próstata, cervical y neuroblastoma.

Estos compuestos tienen la fórmula general I:



Fórmula I

o sus derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la que:

15 R^x y R^y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-T-R^3$ y $-L-Z-R^3$;

Q' se selecciona del grupo que consiste en $-CR^{6'}=CR^{6'}$ y \equiv , en la que dicho $-CR^{6'}=CR^{6'}$ puede ser un doble enlace *cis* o *trans* o sus mezclas;

R^1 es $-T$ -(Anillo D);

20 Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, y carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en la que cada carbono del anillo sustituible del Anillo D está independientemente sustituido con oxo, $-T-R^5$, o $-V-Z-R^5$, y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D está independientemente sustituido con $-R^4$;

T es un enlace de valencia;

25 Z es una cadena de alquilideno C_{1-4} ;

L se selecciona del grupo que consiste en $-O-$; $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, y $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

30 R^2 y $R^{2'}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-R$ y $-T-W-R^6$, o R^2 y $R^{2'}$, tomados conjuntamente con sus átomos intermedios, forman un anillo insaturado o parcialmente insaturado de 5-8 miembros condensado que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en la que cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo condensado formado por R^2 y $R^{2'}$ está independientemente sustituido con halo, oxo, $-CN$, $-NO_2$, R^7 , o $-V-R^6$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ está independientemente sustituido con $-R^4$;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en $-R$, $-halo$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (alifático C_{1-6}), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, y $-OC(=O)N(R)_2$;

40 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos del anillo, y un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos del anillo;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-CON(R^7)_2$, y $-SO_2R^7$;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, y -OC(=O)N(R⁴)₂;

5 V se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, y -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

10 W se selecciona del grupo que consiste en -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, y -CON(R⁶)-;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R^6 sobre el mismo átomo de nitrógeno pueden tomarse conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 3-6 miembros;

15 cada $R^{6''}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₄, halógeno, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, o dos $R^{6''}$ sobre átomos de carbono adyacentes se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico de 5-7 miembros; y

20 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R^7 sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman conjuntamente con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-8 miembros.

Descripción detallada

25 Tal como se emplean en la presente, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. La expresión "opcionalmente sustituido" se emplea de forma intercambiable con la expresión "sustituido o no sustituido" o con el término "(no)sustituido". A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de las demás.

El término "acetamido" se refiere al grupo -NHC(=O)CH₃.

30 El término "alifático", tal como se emplea en la presente, significa hidrocarburos C₁-C₁₂ de cadena lineal, ramificados o cíclicos que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación, pero no son aromáticos. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos o no sustituidos lineales, ramificados o cíclicos y sus híbridos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. Los términos "alquilo", "alcoxi", "hidroxialquilo", "alcoxialquilo" y "alcoxicarbonilo", utilizados por sí solos o como parte de un resto mayor, incluyen cadenas lineales y ramificadas que contienen de uno a doce átomos de carbono. Los términos "alquenilo" y "alquinilo", utilizados por sí solos o como parte de un resto mayor, incluyen cadenas lineales y ramificadas que contienen de dos a doce átomos de carbono. El término "cicloalquilo", utilizado por sí solo o como parte de un resto mayor, incluye hidrocarburos C₃-C₁₂ cíclicos que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación, pero no son aromáticos.

El término "amino" se refiere a un grupo NH₂.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo.

40 El término "dialquilamino" se refiere a un grupo amino en el que los átomos de hidrógeno están reemplazados por grupos alquilo, en los que los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

45 El término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. Además, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tenga 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como pirrolidinilo N-sustituido).

50 Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo" o "carbocíclico", tal como se emplean en la presente, significan un sistema de anillo alifático que tiene de tres a catorce miembros. Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo" o "carbocíclico", tanto saturados como parcialmente insaturados, también se refieren a anillos que están opcionalmente sustituidos. Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo" o "carbocíclico" también incluyen

anillos alifáticos que están condensados con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tales como en un decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo alifático.

El término "arilo", utilizado por sí solo o como parte de un resto mayor, como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a grupos de anillo aromático que tienen de seis a catorce miembros, tales como fenilo, bencilo, fenetilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. El término "arilo" también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "arilo" puede utilizarse de modo intercambiable con el término "anillo arilo". "Arilo" también incluye sistemas de anillo aromático policíclicos condensados en los que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos. Los ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", tal como se emplea en la presente, un grupo en el que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tal como en un indanilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo aromático.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", tal como se emplea en la presente, incluye sistemas de anillo no aromático que tienen de cuatro a catorce miembros, preferiblemente de cinco a diez, en los que uno o más carbonos del anillo, preferiblemente de uno a cuatro, están cada uno reemplazados por un heteroátomo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-benzimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-benzimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropirranilo, 3-tetrahidropirranilo, 4-tetrahidropirranilo, [1,3]-dioxalanilo, [1,3]-ditiolanilo, [1,3]-dioxanilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo N-sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo, y benzotianilo. También se incluye dentro del alcance del término "heterociclilo" o "heterocíclico", tal como se emplea en la presente, un grupo en el que un anillo que contiene un heteroátomo no aromático está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tal como en indolinilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo, en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo que contiene un heteroátomo no aromático. El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", tanto saturado como parcialmente insaturado, también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos.

El término "heteroarilo", utilizado por sí solo o como parte de un resto mayor, tal como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a grupos de anillo heteroaromático que tiene de cinco a catorce miembros. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, 3-furazanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, isoindolilo, acridinilo, y benzoisoxazolilo. También se incluye dentro del alcance del término "heteroarilo", tal como se emplea en la presente, un grupo en el que un anillo heteroatómico está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Los ejemplos incluyen tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[3,4-d]pirimidinilo. El término "heteroarilo" también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroarilo" puede utilizarse de modo intercambiable con la expresión "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

Un grupo arilo (que incluye aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados sobre cualquier átomo de carbono insaturado de un grupo arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo incluyen un halógeno, $-R^0$, $-OR^0$, $-SR^0$, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, OH protegido (tal como aciloxi), fenilo (Ph), Ph sustituido, $-O(Ph)$, $-O(Ph)$ sustituido, $-CH_2(Ph)$, $-CH_2(Ph)$ sustituido, $-CH_2CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$ sustituido, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^0)_2$, $-NR^0C(O)R^0$, $-NR^0C(O)N(R^0)_2$, $-NR^0CO_2R^0$, $-NR^0NR^0C(O)R^0$, $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$, $-NR^0NR^0C_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R^0)_2$, $-S(O)R^0$, $-NR^0SO_2N(R^0)_2$, $-NR^0SO_2R^0$, $-C(=S)N(R^0)_2$, $-C(=NH)N(R^0)_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^0$, y $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^0)(R^0)$; en los que cada R^0 se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico o heteroarilo no sustituido, fenilo (Ph), Ph sustituido- $O(Ph)$, $-O(Ph)$ sustituido, $-CH_2(Ph)$, o $-CH_2(Ph)$ sustituido; y es 0-6; y V es un grupo conector. Los ejemplos de sustituyentes sobre el grupo alifático o el anillo fenilo de R^0 incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcocicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxi, haloalcoxi y haloalquilo.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático o un anillo arilo o heteroarilo condensado puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados sobre cualquier carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático o un anillo arilo o heteroarilo condensado incluyen los listados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo, y los siguientes: $=O$, $=S$, $=NHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=N-$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(\text{alquilo})$, $=NNHSO_2(\text{alquilo})$, $=NR^*$, en los que cada R^* se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático no sustituido, o un grupo alifático sustituido. Los ejemplos de sustituyentes sobre el grupo alifático incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano,

carboxi, alcocixarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxii, haloalcoxi y haloalquilo.

Los sustituyentes adecuados sobre el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ y $-NR^+SO_2R^+$; en los que cada R^+ se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, fenilo (Ph), Ph sustituido, $-O(Ph)$, $-O(Ph)$ sustituido, $-CH_2(Ph)$, $-CH_2(Ph)$ sustituido, o un anillo heterocíclico o heteroarilo no sustituido. Los ejemplos de sustituyentes sobre el grupo alifático o el anillo fenilo incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxii, nitro, ciano, carboxi, alcocixarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxii, haloalcoxi y haloalquilo.

- 10 La expresión "grupo conector" o el término "conector" significa un resto orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los conectores generalmente están formados por un átomo, tal como oxígeno o azufre, una unidad, tal como $-NH-$, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, o una cadena de átomos, tal como una cadena alquilideno. La masa molecular de un conector generalmente está en el intervalo de aproximadamente 14 a 200, preferiblemente en el intervalo de 14 a 96 con una longitud de hasta seis átomos. Los ejemplos de conectores incluyen una cadena alquilideno C_{1-6} saturada o insaturada que está opcionalmente sustituida, y en la que uno o dos carbonos saturados de la cadena están opcionalmente reemplazados por $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-CONH-$, $-CONHNH-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NHCO_2-$, $-O-$, $-NHCONH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHNH-$, $-NHCO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-SO_2NH-$, o $-NHSO_2-$.

- 20 El término "cadena alquilideno" se refiere a una cadena de carbonos lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, que puede estar totalmente saturada o tener una o más unidades de insaturación. Los sustituyentes opcionales son como se describió anteriormente para un grupo alifático.

Una combinación de sustituyentes o variables es permisible solo si esta combinación produce un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es un compuesto en el que la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene en la oscuridad a una temperatura de 40 °C o menor, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

- 25 Se entiende que, en todos los grupos sustituidos definidos en la presente, no se pretende la inclusión de los polímeros obtenidos definiendo los sustituyentes con otros sustituyentes a sí mismos (por ejemplo, fenilo sustituido que tenga un fenilo sustituido como sustituyente, que en sí mismo está sustituido con un fenilo sustituido, etc.). En estos casos, el número máximo de cada sustituyente es tres. Por ejemplo, fenilo sustituido con un fenilo sustituido se limita a $-fenilo\ sustituido-(fenilo\ sustituido)-(fenilo\ sustituido)$.
- 30 A menos que se indique lo contrario, las estructuras mostradas en la presente también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, las estructuras mostradas en la presente también pretenden incluir los compuestos que se diferencian solo por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de un hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención.

- 40 Los compuestos de fórmula I, o sus sales, pueden formularse en composiciones. En una realización preferida, la composición es una composición farmacéutica. En una realización, la composición comprende una cantidad del inhibidor de proteína quinasa eficaz para inhibir una proteína quinasa en una muestra biológica o en un paciente. Los compuestos de esta invención y sus composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad de un inhibidor de proteína quinasa eficaz para tratar o prevenir un trastorno mediado por quinasa, y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable, pueden formularse para la administración a un paciente.

- 45 Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por quinasa. En una realización, la enfermedad es una enfermedad mediada por Aurora A, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica de este.

- 50 La expresión "enfermedad mediada por Aurora A" o "trastorno mediado por Aurora A", tal como se emplea en la presente, significa cualquier enfermedad u otro trastorno perjudicial en el que se cree que la Aurora desempeña un papel. Las expresiones "enfermedad mediada por Aurora A" o "trastorno mediado por Aurora A" también significan las enfermedades o los trastornos que pueden verse aliviados por un tratamiento con un inhibidor de la Aurora A. Estos trastornos incluyen el cáncer.

- 55 El término "cáncer" incluye, pero no se limita a tumores sólidos y tumores portados por la sangre, e incluye, pero no se limita a los siguientes cánceres: mama, ovario, cérvix, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma macrocítico, carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroide, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides,

trastornos linfoides, hodgkiniano, de células pilosas, de la cavidad bucal y la faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, y leucemia. El término "cáncer" incluye cáncer primario, cánceres secundarios al tratamiento, y cánceres metastásicos.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos y composiciones que son útiles para tratar el cáncer.

5 Otro aspecto de la invención se refiere al tratamiento de los siguientes cánceres: mama, ovario, cérvix, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma macrocítico, carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroide, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de conductos biliares,
10 carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, hodgkiniano, de células pilosas, de la cavidad bucal y la faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, y leucemia.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar el cáncer que comprende administrar uno o más de los compuestos descritos en la presente a un paciente con cáncer.

15 La angiogénesis se caracteriza por la proliferación de células endoteliales para formar nuevos vasos sanguíneos (a menudo denominada neovascularización). La inhibición de la mitosis de las células endoteliales da como resultado la inhibición de la angiogénesis. Otro aspecto de esta invención, por tanto, se refiere a la inhibición de la mitosis indeseable, que incluye la angiogénesis indeseable. Una enfermedad de mamíferos que se caracteriza por una mitosis celular indeseable, según se define en la presente, incluye, pero no se limita a una estimulación excesiva o
20 anómala de las células endoteliales (por ejemplo, aterosclerosis), tumores sólidos y metástasis tumoral, tumores benignos, por ejemplo, hemangiomas, neuromas acústicos, neurofibromas, tracomas, y granulomas piogénicos, disfunciones vasculares, curación anómala de heridas, trastornos inflamatorios e inmunológicos, enfermedad de Bechet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anómala que acompaña a la artritis reumatoide, enfermedades de la piel, tales como psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares, tales como retinopatía de prematuridad (fibroplásica retrolental), degeneración macular, rechazo de injertos de córnea, glaucoma neovascular y síndrome de Osler Weber (enfermeadad de Osler-Weber-Rendu).

Otro tipo de angiogénesis no deseada implica a procesos normales, que incluyen la ovulación y la implantación de una blástula. Las composiciones descritas en la presente puede utilizarse como un agente de control de la natalidad reduciendo o evitando la vascularización uterina requerida para la implantación del embrión. Por consiguiente, las
30 composiciones descritas anteriormente pueden utilizarse para bloquear la ovulación y la implantación de una blástula o para bloquear la menstruación (induciendo amenorrea).

Las enfermedades asociadas con una mitosis no deseada que incluye neovascularización pueden ser tratadas según la presente invención. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a enfermedad neovascular ocular, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo de injertos de córnea, glaucoma neovascular y
35 fibroplasias retrolentales, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia en vitamina A, exceso de utilización de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigion, queratitis seca, síndrome de Sjögren, acné rosácea, filectenulosis, sífilis, infecciones por *Mycobacteria*, degeneración de lípidos, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por *Herpes simplex*, infecciones por *Herpes zoster*, infecciones protozoarias, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, traumatismos, artritis reumatoide, lupus sistémico, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Steven-Johnson, penfigoide, queratotomía radial y rechazo de injertos corneales.

Otras enfermedades asociadas con una mitosis indeseable que incluye neovascularización pueden ser tratadas según la presente invención. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a anemia falciforme, sarcoide, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la
45 carótida, vitritis/uveítis crónica, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Eales, enfermedad de Bechet, infecciones que provocan una retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, foveas ópticas, enfermedad de Stargart, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis y complicaciones después de láser. Otras enfermedades incluye, pero no se limitan a enfermedades asociadas con rubeosis (neovascularización del iris y el ángulo) y enfermedades provocadas por la proliferación anómala de tejido fibrovascular o fibroso que incluyen todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa, asociada o no con la diabetes.

Otro aspecto de la invención se refiere al tratamiento de enfermedades inflamatorias que incluyen, pero no se limitan a una estimulación excesiva o anómala de las células endoteliales (por ejemplo, aterosclerosis), tumores sólidos y metástasis tumoral, tumores benignos, por ejemplo, hemangiomas, neuromas acústicos, neurofibromas, tracomas, y
55 granulomas piogénicos, disfunciones vasculares, curación anómala de heridas, trastornos inflamatorios e inmunológicos, enfermedad de Bechet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anómala que acompaña a la artritis reumatoide, enfermedades de la piel, tales como psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares, tales como retinopatía de prematuridad (fibroplásica retrolental), degeneración macular, rechazo de injertos de córnea, glaucoma neovascular y síndrome de Osler Weber (enfermeadad de Osler-Weber-Rendu). Otro tipo de

angiogénesis no deseada implica a procesos normales, que incluyen la ovulación y la implantación de una blástula. Por consiguiente, las composiciones descritas anteriormente pueden utilizarse para bloquear la ovulación y la implantación de una blástula o para bloquear la menstruación (induciendo amenorrea).

5 Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad Aurora A en una muestra biológica, comprendiendo dicho método poner en contacto la muestra biológica con el inhibidor de Aurora A de fórmula I, o una composición de este.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para inhibir la actividad Aurora A en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.

10 En otro aspecto de esta invención, los compuestos de fórmula I son inhibidores más potentes de la Aurora A, comparado con la Aurora B.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por GSK-3 con un inhibidor de GSK-3, comprendiendo dicho método administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este.

15 Las expresiones “enfermedad mediada por GSK-3” o “trastorno mediado por GSK-3”, tal como se emplean en la presente, significan cualquier enfermedad u otro trastorno o estado perjudicial en el que se sabe que GSK-3 desempeña un papel. Estas enfermedades o trastornos incluyen, sin limitación, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada a SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia de cardiomiocitos, reperfusión/isquemia, y calvicie.

20 Un aspecto de esta invención se refiere a un método para potenciar la síntesis de glucógeno y/o disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este. Este método es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro método se refiere a la inhibición de la producción de la proteína Tau hiperfosforilada, que es útil para detener o frenar el avance de la enfermedad de Alzheimer. Otro método se refiere a la inhibición de la fosforilación de la beta-catenina, que es útil para tratar la esquizofrenia.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad GSK-3 en una muestra biológica, comprendiendo dicho método poner en contacto la muestra biológica con un inhibidor de GSK-3 de fórmula I.

30 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para inhibir la actividad GSK-3 en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por CDK-2 con un inhibidor de CDK-2, comprendiendo dicho método administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este.

35 Las expresiones “enfermedad mediada por CDK-2” o “trastorno mediado por CDK-2”, tal como se emplean en la presente, significan cualquier enfermedad u otro trastorno perjudicial en el que se sabe que CDK-2 desempeña un papel. Las expresiones “enfermedad mediada por CDK-2” o “trastorno mediado por CDK-2” también significan las enfermedades o los trastornos que son aliviados por el tratamiento con un inhibidor de CDK-2. Estos trastornos incluyen, sin limitación, cáncer, enfermedad de Alzheimer, reestenosis, angiogénesis, glomerulonefritis, citomegalovirus, VIH, herpes, psoriasis, aterosclerosis, alopecia y enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, tal como se describe, por ejemplo, en Fischer, P. M. y Lane, D. P., *Current Medicinal Chemistry*, 7, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. y Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9, 1849 (2000); Fry, D. W. y Garrett, M. D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, 2, 40-59 (2000).

40 Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad CDK-2 en una muestra biológica o un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por ERK-2 con un inhibidor de ERK-2, comprendiendo dicho método administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este.

45 Las expresiones “enfermedad mediada por ERK” o “trastorno mediado por ERK”, tal como se emplean en la presente, significan cualquier enfermedad u otro trastorno perjudicial en el que ERK puede desempeñar un papel. Las expresiones “enfermedad mediada por ERK-2” o “trastorno mediado por ERK-2” también significan las enfermedades o los trastornos que son aliviados por el tratamiento con un inhibidor de ERK-2. Estos trastornos incluyen, sin limitación, cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular que incluye cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias,

- aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos que incluyen asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con hormonas. La proteína quinasa ERK-2 y su implicación en diversas enfermedades han sido descritas, por ejemplo, en Bokemeyer *et al.*, 1996, *Kidney Int.*, 49, 1187; Anderson *et al.*, 1990, *Nature*, 343, 651; Crews *et al.*, 1992, *Science*, 258, 478; Bjorbaek *et al.*, 1995, *J. Biol. Chem.*, 270, 18848; Rouse *et al.*, 1994, *Cell*, 78, 1027; Raingeaud *et al.*, 1996, *Mol. Cell. Biol.*, 16, 1247; Raingeaud *et al.*, 1996; Chen *et al.*, 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 10952; Oliver *et al.*, 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 210, 162; Moodie *et al.*, 1993, *Science*, 260, 1658; Frey y Mulder, 1997, *Cancer Res.*, 57, 628; Sivaraman *et al.*, 1997, *J. Clin. Invest.*, 99, 1478; Whelchel *et al.*, 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 16, 589.
- Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad ERK-2 en una muestra biológica o un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.
- Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por AKT con un inhibidor de AKT, comprendiendo dicho método administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este.
- Las expresiones “enfermedad mediada por AKT” o “trastorno mediado por AKT”, tal como se emplean en la presente, significan cualquier enfermedad u otro trastorno perjudicial en el que se sabe que AKT desempeña un papel. Las expresiones “enfermedad mediada por AKT” o “trastorno mediado por AKT” también significan las enfermedades o los trastornos que son aliviados por el tratamiento con un inhibidor de AKT. Estos trastornos incluyen, pero no se limitan a trastornos proliferativos, cáncer y trastornos neurodegenerativos. La asociación de AKT, también denominada proteína quinasa B, con diversas enfermedades ha sido descrita, por ejemplo, en Khwaja, A., *Nature*, pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y., et al, *Oncogene*, 19, 2000; Kazuhiko, N., et al, *The Journal of Neuroscience*, 20, 2000.
- Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad AKT en una muestra biológica o un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.
- Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por Src con un inhibidor de Src, comprendiendo dicho método administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este.
- Las expresiones “enfermedad mediada por Src” o “trastorno mediado por Src”, tal como se emplean en la presente, significan cualquier enfermedad u otro trastorno perjudicial en el que se sabe que Src desempeña un papel. Las expresiones “enfermedad mediada por Scr” o “trastorno mediado por Scr” también significan las enfermedades o los trastornos que son aliviados por el tratamiento con un inhibidor de Scr. Estos trastornos incluyen, sin limitación, hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, cáncer, tratamiento sintomático de la metástasis ósea, y enfermedad de Paget. La proteína quinasa Src y su implicación en diversas enfermedades han sido descritas, por ejemplo, en Soriano, *Cell*, 69, 551 (1992); Soriano *et al.*, *Cell*, 64, 693 (1991); Takayanagi, *J. Clin. Invest.*, 104, 137 (1999); Boschelli, *Drugs of the Future*, 2000, 25(7), 717 (2000); Talamonti, *J. Clin. Invest.*, 91, 53 (1993); Lutz, *Biochem. Biophys. Res.*, 243, 503 (1998); Rosen, *J. Biol. Chem.*, 261, 13754 (1986); Bolen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 2251 (1987); Masaki, *Hepatology*, 27, 1257 (1998); Biscardi, *Adv. Cancer Res.*, 76, 61 (1999); Lynch, *Leukemia*, 7, 1416 (1993); Wiener, *Clin. Cancer Res.*, 5, 2164 (1999); Staley, *Cell Growth Diff.*, 8, 269 (1997).
- Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad Src en una muestra biológica o un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.
- Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por Lck con un inhibidor de Lck, comprendiendo dicho método administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este.
- Las expresiones “enfermedad mediada por Lck” o “trastorno mediado por Lck”, tal como se emplean en la presente, significan cualquier enfermedad u otro trastorno perjudicial en el que se sabe que Lck desempeña un papel. Las expresiones “enfermedad mediada por Lck” o “trastorno mediado por Lck” también significan las enfermedades o los trastornos que son aliviados por el tratamiento con un inhibidor de Lck. Estos trastornos incluyen, pero no se limitan a enfermedades autoinmunitarias, tales como rechazo de trasplantes, alergias, artritis reumatoide, y leucemia. La asociación de Lck con diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Molina *et al.*, *Nature*, 357, 161 (1992).
- Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad Lck en una muestra biológica o un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.
- Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por Ab1 con un inhibidor de Ab1, comprendiendo dicho método administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este.

5 Las expresiones “enfermedad mediada por Ab1” o “trastorno mediado por Ab1”, tal como se emplean en la presente, significan cualquier enfermedad u otro trastorno perjudicial en el que se sabe que Ab1 desempeña un papel. Las expresiones “enfermedad mediada por Ab1” o “trastorno mediado por Ab1” también significan las enfermedades o los trastornos que son aliviados por el tratamiento con un inhibidor de Ab1. Las enfermedades o los trastornos mediados por Ab1 incluyen, pero no se limitan a leucemias, en particular leucemia mielóide crónica. La asociación de Ab1 con diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Druker, *et al.*, N. Engl. J. Med. 2001, 344, 1038-1042.

10 Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad Ab1 en una muestra biológica o un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por cKit con un inhibidor de cKit, comprendiendo dicho método administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este.

15 Las expresiones “enfermedad mediada por cKit” o “trastorno mediado por cKit”, tal como se emplean en la presente, significan cualquier enfermedad u otro trastorno perjudicial en el que se sabe que cKit desempeña un papel. Las expresiones “enfermedad mediada por cKit” o “trastorno mediado por cKit” también significan las enfermedades o los trastornos que son aliviados por el tratamiento con un inhibidor de cKit. Las enfermedades o los trastornos mediados por cKit incluyen, pero no se limitan a mastocitosis/leucemia de células cebadas, tumor estromático gastrointestinal, linfoma de células T/células asesinas naturales sinonasal, seminoma/disgerminoma, carcinoma de tiroides, carcinoma pulmonar microcítico, melanoma maligno, carcinoma quístico adenoide, carcinoma ovárico, leucemia mielógena aguda, linfoma macrocítico anaplásico, angiosarcoma, carcinoma endometrial, linfoma/ALL de células T pediátrico, carcinoma de mama y carcinoma de próstata. La asociación de cKit con diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Heinrich, *et al.*, J. Clinical Oncology, 2002, 20, 1692-1703.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad cKit en una muestra biológica o un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por Flt3 con un inhibidor de Flt3, comprendiendo dicho método administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este.

30 Las expresiones “enfermedad mediada por Flt3” o “trastorno mediado por Flt3”, tal como se emplean en la presente, significan cualquier enfermedad u otro trastorno perjudicial en el que se sabe que Flt3 desempeña un papel. Las expresiones “enfermedad mediada por Flt3” o “trastorno mediado por Flt3” también significan las enfermedades o los trastornos que son aliviados por el tratamiento con un inhibidor de Flt3. Las enfermedades o los trastornos mediados por Flt3 incluyen, pero no se limitan a leucemia mielógena aguda, leucemia de linaje mixto y leucemia linfocítica aguda. La asociación de Flt3 con diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Sternberg y Licht, *Curr. Opin Hematol.*, 2004, 12, 7-13.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad Flt3 en una muestra biológica o un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.

40 Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por KDR con un inhibidor de KDR, comprendiendo dicho método administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este.

45 Las expresiones “enfermedad mediada por KDR” o “trastorno mediado por KDR”, tal como se emplean en la presente, significan cualquier enfermedad u otro trastorno perjudicial en el que se sabe que KDR desempeña un papel. Las expresiones “enfermedad mediada por KDR” o “trastorno mediado por KDR” también significan las enfermedades o los trastornos que son aliviados por el tratamiento con un inhibidor de KDR. Las enfermedades o los trastornos mediados por KDR incluyen, pero no se limitan a carcinoma de pulmón, mama, tracto gastrointestinal, riñón, vejiga, ovario y endometrio, tumores intracraneales que incluyen glioblastoma multiforme, hemangioblastoma capilar esporádico, malignidades hematológicas, que incluyen linfoma de células T, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Burkitt y leucemia promielocítica, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad ocular herpética, artritis reumatoide, isquemia cerebral y endometriosis. La asociación de KDR con diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Ferrara, *Endocrine Reviews*, 2004, 25, 581-611.

50 Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad KDR en una muestra biológica o un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.

55 El término “paciente” incluye sujetos humanos y veterinarios.

La expresión “muestra biológica”, tal como se emplea en la presente, incluye, sin limitación, cultivos celulares o sus extractos; preparaciones de una enzima adecuada para un ensayo *in vitro*; material de biopsia obtenido de un mamífero, o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o sus extractos.

5 Una cantidad eficaz para inhibir una proteína quinasa, por ejemplo Aurora A, es una cantidad que provoca una inhibición mensurable de la actividad quinasa cuando se compara con la actividad de la enzima en ausencia de un inhibidor. Puede utilizarse cualquier método para determinar la inhibición, tal como, por ejemplo, los ejemplos de ensayos biológicos descritos a continuación.

10 La expresión “vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo, adyuvante o portador no tóxico que puede administrarse a un paciente, junto con un compuesto de esta invención, y que no destruye su actividad farmacológica.

15 Los vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en estas composiciones farmacéuticas en general son conocidos en la técnica. Estos incluyen, pero no se limitan a intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humana, sustancias tamponantes, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos
20 vegetales saturados, agua, disolventes, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, difosfato de disodio, difosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, silicatos, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sodio, poliácridatos, ceras, aceites, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina anhidra. Los vehículos farmacéuticamente aceptados pueden contener mezclas de más de un excipiente, en las que los componentes y las
25 proporciones pueden seleccionarse para optimizar las características deseadas de la formulación que incluyen, pero no se limitan a caducidad, estabilidad, carga del fármaco, sitio de la administración, velocidad de disolución, autoemulsión, control de la velocidad de liberación y del sitio de la liberación, y metabolismo.

30 Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, transdérmica o mediante un depósito implantado. El término “parenteral”, tal como se emplea en la presente, incluye una inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal, o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa.

35 Las formulaciones pueden prepararse mediante una diversidad de técnicas conocidas en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de técnicas de formulación en publicaciones bibliográficas y en textos, tales como “Water-insoluble drug formulation”, editado por Rong Liu, 2000, Interpharm Press.

40 Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser
45 ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos aceptables que pueden emplearse se encuentra el agua, disolución de Ringer, y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, de modo convencional se emplean aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Para este objetivo puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables pueden ser útiles ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos, así como aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, en especial sus versiones polioxietiladas. Estas suspensiones o disoluciones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se emplean habitualmente en la formación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos que se emplean habitualmente, tales como Tween, Span y otros agentes emulgentes tensioactivos o potenciadores de la biodisponibilidad que se emplean habitualmente para la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables también pueden utilizarse para los objetivos de la formulación.

50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica y pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a cápsulas, comprimidos, y suspensiones o disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para un uso oral, los vehículos que se emplean habitualmente incluyen, pero no se limitan a celulosa, lactosa, o almidón de maíz. Generalmente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes o vehículos útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando son necesarias suspensiones o disoluciones acuosas para un uso oral, el ingrediente activo se combina con
55 agentes emulgentes y suspensores. Si se desea también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Estos pueden prepararse utilizando técnicas conocidas en la técnica que incluyen, por ejemplo, mezclar el agente con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperatura

ambiente, pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, en especial cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante la aplicación tópica, que incluyen enfermedades de los ojos, la piel, las vías respiratorias o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas pueden prepararse con facilidad para cada una de estas áreas u órganos empleando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede realizarse en una formulación de supositorios rectales (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden utilizarse parches transdérmicos por vía tópica.

Para aplicaciones tópicas o transdérmicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse mediante técnicas conocidas en la técnica en un ungüento o base adecuado que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención son muy conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulgente, y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una crema o loción 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 cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para un uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse mediante técnicas conocidas en la técnica como suspensiones micronizadas o de tamaño nanométrico en disolución salina estéril isotónica con el pH ajustado o, preferiblemente, como disoluciones en disolución salina estéril isotónica con el pH ajustado con o sin un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento, tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Estas composiciones se preparan según técnicas conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como suspensiones o disoluciones en disolución salina, empleando opcionalmente alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

La presente invención puede utilizarse para tratar enfermedades inflamatorias o inmunológicamente mediadas en seres humanos o animales, en las que las enfermedades inflamatorias o inmunológicamente mediadas incluyen, pero no se limitan a artritis reumatoide, osteoartritis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, úlcera de Mooren, artritis, sarcoidosis, enfermedad del intestino inflamatoria o inmunológicamente mediada, lupus sistémico, síndrome de Wegener, enfermedad de Stevens-Johnson, enfermedad de Behcet, penfigoide, enfermedad de Lyme, asma, o síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

La presente invención puede utilizarse para tratar enfermedades infecciosas en seres humanos o animales, en las que las enfermedades infecciosas incluyen, pero no se limitan a sífilis, una infección bacteriana, infecciones por *Mycobacteria*, una úlcera bacteriana, una úlcera fúngica, una infección por *Herpes simplex*, una infección por *Herpes zoster*, una infección protozoaria, una infección de bartonelosis, o toxoplasmosis.

La presente invención puede utilizarse para tratar enfermedades de la sangre o de los vasos sanguíneos en seres humanos o animales, en las que las enfermedades de la sangre o de los vasos sanguíneos incluyen, pero no se limitan a clusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, poliarteritis, aterosclerosis, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, anemia falciforme, leucemia, enfermedad neoplásica aguda o crónica de la médula ósea, hemangiomas, telangiectasia hemorrágica hereditaria, enfermedad de la médula ósea, anemia, alteración en la coagulación de la sangre o agrandamiento de los nódulos linfáticos, hígado o bazo. La presente invención también puede utilizarse para tratar una enfermedad neoplásica crónica de la médula ósea, en las que dichas enfermedades incluyen, pero sin limitarse a mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico.

La presente invención puede utilizarse para tratar trastornos de la piel en un ser humano o un animal, en los que los trastornos de la piel incluyen, pero no se limitan a curación anómala de heridas, acné rosácea, quemaduras químicas de la piel, dermatitis o psoriasis.

Además, la invención puede utilizarse para tratar una diversidad de síntomas postmenopáusicos, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, angiogénesis miocárdica, neovascularización de placas, articulaciones hemofílicas, angiofibroma, granulación de heridas, adhesiones intestinales, escleroderma, cicatrices hipertróficas, es decir, queloides. También es útil para el tratamiento de enfermedades que presentan angiogénesis como consecuencia patológica, tales como enfermedad del arañazo de gato, y úlceras por *Helicobacter pylori*. La invención también puede utilizarse para tratar la enfermedad de Alzheimer, para reducir la incidencia del ictus, y como una alternativa a las terapias de sustitución de estrógenos de la técnica anterior. Los compuestos de la presente invención pueden actuar por vías bioquímicas estrogénicas y no estrogénicas.

Además, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar la endometriosis. La endometriosis

es el crecimiento anómalo de células endometriales, las mismas células que tapizan el útero que se desprenden cada mes en el proceso menstrual. Células endometriales descontroladas pueden colocarse en el abdomen inferior en áreas tales como la bolsa rectouterina, el septo rectovaginal, el estómago, las trompas de Falopio, los ovarios y la vejiga. Durante la menstruación, el revestimiento uterino normal se desprende y se expulsa a través de la vagina, pero el tejido endometrial transplantado no puede salir del cuerpo; por el contrario, el tejido endometrial y las células se adhieren y crecen allí donde se encuentran. Los resultados son un sangrado interno, inflamación y formación de cicatrices. Una de las consecuencias graves de la formación de cicatrices endometriales es la infertilidad. Los crecimientos endometriales en general no son malignos o cancerosos. Entre otras complicaciones, los crecimientos pueden romperse y extender la endometriosis a nuevas áreas del abdomen inferior. La endometriosis es una enfermedad progresiva. Los crecimientos o lesiones primero se observan como vesículas transparentes, después se vuelven de color rojo, y por último avanzan hasta lesiones negras a lo largo de un periodo de tiempo de siete a diez años.

Además, los compuestos de esta invención pueden formularse para aumentar la biodisponibilidad del compuesto mediante métodos muy conocidos por los expertos en la técnica. Los métodos para formular los compuestos de esta invención y los ejemplos de formulación se describen en "Water-Insoluble Drug Formulation", Rong Liu editor, CRC Press LLC, 2000, que se incorpora como referencia en la presente en su totalidad.

Las formulaciones contempladas como parte de esta invención incluyen formulaciones en nanopartículas preparadas mediante métodos de precipitación controlada y mediante métodos descritos en la solicitud de patente de EEUU n.º 10/392.403 (publicación n.º 2004/0033267), que se incorpora como referencia en la presente en su totalidad. Los excipientes habituales para las nanopartículas conocidos en la técnica incluyen agua, agentes tensioactivos, tales como polímeros de azúcares (celulosas modificadas) y detergentes, y también opcionalmente conservantes, tales como sales de benzalconio, ácido benzoico o sus sales, o parabenos. Mediante la formación de nanopartículas, las composiciones descritas en la presente tienen mayor biodisponibilidad. Preferiblemente, las partículas de los compuestos de la presente invención tienen un tamaño medio de partícula eficaz de menos de aproximadamente 2 micrómetros, menos de aproximadamente 1900 nm, menos de aproximadamente 1800 nm, menos de aproximadamente 1700 nm, menos de aproximadamente 1600 nm, menos de aproximadamente 1500 nm, menos de aproximadamente 1400 nm, menos de aproximadamente 1300 nm, menos de aproximadamente 1200 nm, menos de aproximadamente 1100 nm, menos de aproximadamente 1000 nm, menos de aproximadamente 900 nm, menos de aproximadamente 800 nm, menos de aproximadamente 700 nm, menos de aproximadamente 600 nm, menos de aproximadamente 500 nm, menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 250 nm, menos de aproximadamente 200 nm, menos de aproximadamente 150 nm, menos de aproximadamente 100 nm, menos de aproximadamente 75 nm, o menos de aproximadamente 50 nm, según se mide mediante métodos de dispersión de luz, microscopía, u otros métodos apropiados conocidos por los expertos en la técnica. Las preparaciones de nanopartículas pueden incorporarse en muchas de las estrategias de formulación descritas en la presente, que incluyen, por ejemplo, suspensiones o cremas o ungüentos para la administración tópica o transdérmica, suspensiones o polvos o comprimidos o cápsulas o gránulos para supositorios o para la administración oral, suspensiones para formulaciones inyectables estériles, y formulaciones poliméricas.

Los compuestos que forman esta invención pueden incorporarse en polímeros biodegradables o no biodegradables que permiten la liberación sostenida del compuesto. Los polímeros pueden implantarse de forma que el fármaco se libere por vía parenteral a través del cuerpo, o los polímeros, junto con los compuestos que forman esta invención, pueden implantarse en la vecindad de un tumor. Un artículo sobre polímeros en el transporte dirigido de fármacos controlado puede encontrarse, por ejemplo, en "Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems, Chasin M. y Langer R. (eds.), Nueva York, Marcel Dekker, 1990, que se incorpora como referencia en la presente en su totalidad. Otro artículo puede encontrarse en "Handbook of Biodegradable Polymers", D. Weseman, J. Kost y A. Domb, Taylor & Francis, 1998, que se incorpora como referencia en la presente en su totalidad.

Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" significa cualquiera sal, éster, amida, sal de un éster o amida farmacéuticamente aceptable u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o uno de sus restos o metabolitos inhibitoriamente activo. Los derivados o profármacos particularmente preferidos son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando dichos compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral sea absorbido con más facilidad hacia la sangre) o que potencian el transporte del compuesto de origen a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con relación a la especie de origen.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, sin limitación, los siguientes derivados de los presentes compuestos: ésteres, ésteres de aminoácidos, amidas de aminoácidos, ésteres fosfato, sales metálicas, ésteres sulfonato, carbamatos y amidas.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-

5 hidroxietansulfonato, lactato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como el ácido oxálico, que en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse para la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Esta invención también contempla la cuaternización de cualquier grupo que contenga un nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente. Pueden obtenerse productos dispersables o solubles en agua o aceite mediante dicha cuaternización.

10 La cantidad de inhibidor de proteína quinasa que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del paciente tratado y de la vía de administración concreta. Preferiblemente, las composiciones deben formularse de modo que pueda administrarse una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

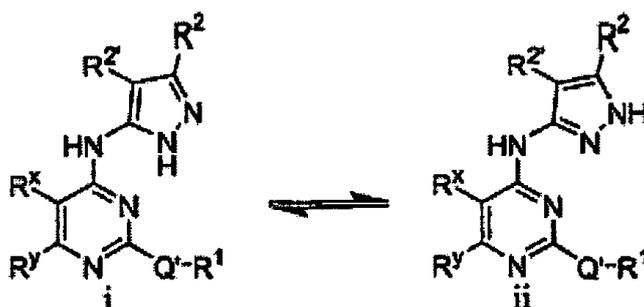
15 También debe entenderse que la dosificación y el régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico encargado y la gravedad de la enfermedad concreta que se está tratando. La cantidad del inhibidor también dependerá del compuesto concreto en la composición.

20 Dependiendo del trastorno mediado por proteína quinasas concreto que se va a tratar o prevenir, pueden administrarse otros agentes terapéuticos, que normalmente se administran para tratar o prevenir ese trastorno, junto con los inhibidores de esta invención. Por ejemplo, en el tratamiento del cáncer, pueden combinarse otros inhibidores de quinasas, agentes quimioterapéuticos, agentes antiangiogénesis, agentes antiñaúseas, factores estimulantes de colonias u otros agentes antiproliferativos, con los presentes compuestos para tratar el cáncer, tal como se conoce en la técnica. Estos agentes incluyen, sin limitación, bevacizumab, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecano, taxanos, interferones, y derivados del platino.

25 Otros ejemplos de agentes con los que pueden combinarse los inhibidores de esta invención incluyen, sin limitación, agentes para tratar la diabetes, tales como insulina o análogos de la insulina, en forma inyectable o para inhalación, glitazonas, inhibidores de alfa-glucosidasa, biguanidas, sensibilizantes de la insulina, y sulfonilureas; agentes antiinflamatorios, tales como corticosteroides, bloqueantes de 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 neurotróficos, tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueantes del canal iónico, riluzol, y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares, tales como beta-bloqueantes, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes del canal de calcio, y estatinas; agentes para tratar enfermedades hepáticas, tales como corticosteroides, colestiramina, interferones, y agentes antivíricos; agentes para tratar trastornos sanguíneos, tales como corticosteroides, agentes antileucémicos, y factores del crecimiento; anticuerpos terapéuticos, tales como bevacizumab; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia, tales como gamma-globulina.

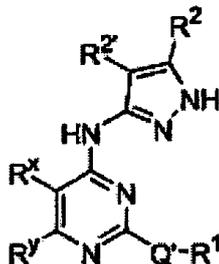
30 Estos otros agentes pueden administrarse por separado de la composición que contiene el inhibidor de proteína quinasas, o como parte de un régimen de dosificación múltiple. Como alternativa, estos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación unitaria, mezclados con el inhibidor de proteína quinasas de esta invención en una única composición.

45 Los compuestos de esta invención pueden existir en formas tautómeras alternativas, por ejemplo, como en los tautómeros que aparecen a continuación. A menos que se indique lo contrario, la representación de cualquier tautómero pretende incluir cualquier otro tautómero.



En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o su derivado o profármaco

farmacéuticamente aceptable:



Fórmula I

en la que:

- 5 R^x y R^y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-T-R^3$ y $-L-Z-R^3$;
- Q' se selecciona del grupo que consiste en $-CR^{6'}=CR^{6'}$ y \equiv , en la que dicho $-CR^{6'}=CR^{6'}$ puede ser un doble enlace *cis* o *trans* o sus mezclas;
- R^1 es $-T$ -(Anillo D);
- 10 Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, teniendo dicho anillo heteroarilo 1-4 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en la que cada carbono del anillo sustituible del Anillo D está independientemente sustituido con oxo, $-T-R^5$, o $-V-Z-R^5$, y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D está independientemente sustituido con $-R^4$;
- T es un enlace de valencia;
- 15 Z es una cadena de alquilideno C_{1-4} ;
- L se selecciona del grupo que consiste en $-O-$; $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, y $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;
- 20 R^2 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-R$ y $-T-W-R^6$, o R^2 y R^2 , tomados conjuntamente con sus átomos intermedios, forman un anillo insaturado o parcialmente insaturado de 5-8 miembros condensado que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en la que cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo condensado formado por R^2 y R^2 está independientemente sustituido con halo, oxo, $-CN$, $-NO_2$, R^7 , o $-V-R^6$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho
- 25 anillo formado por R^2 y R^2 está independientemente sustituido con $-R^4$;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en $-R$, $-halo$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (alifático C_{1-6}), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, y $-OC(=O)N(R^7)_2$;
- 30 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos del anillo, y un anillo heterocíclico que tiene 5-10 átomos del anillo;
- cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-CON(R^7)_2$, y $-SO_2R^7$;
- 35 cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-R$, halo, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, y $-OC(=O)N(R^4)_2$;
- 40 V se selecciona del grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, y $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;
- W se selecciona del grupo que consiste en $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$,

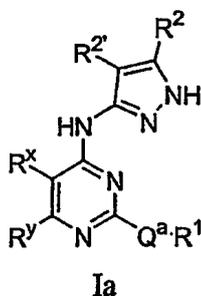
$C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, y $-CON(R^6)-$;

5 cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^6 sobre el mismo átomo de nitrógeno pueden tomarse conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros;

10 cada $R^{6''}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} , halógeno, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, o dos $R^{6''}$ sobre átomos de carbono adyacentes se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-7 miembros, o uno de los $R^{6''}$ puede tomarse conjuntamente con un sustituyente sobre el anillo D para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico bicíclico condensado; y

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos R^7 sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman conjuntamente con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-8 miembros.

15 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula Ia, o su derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable:



en la que R^2 , R^2' , R^x , R^y , y R^1 se definen como en la fórmula I; Q^a es *cis* or *trans*- $CR^{6''}-CR^{6''}$, o sus mezclas; y cada $R^{6''}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

20 En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula Ia, en la que Q^a es *trans*- $CR^{6''}=CR^{6''}$.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula Ib, o su derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable:



en la que R^2 , R^2' , R^x , R^y , y R^1 se definen como en la fórmula I, y Q^b es \equiv .

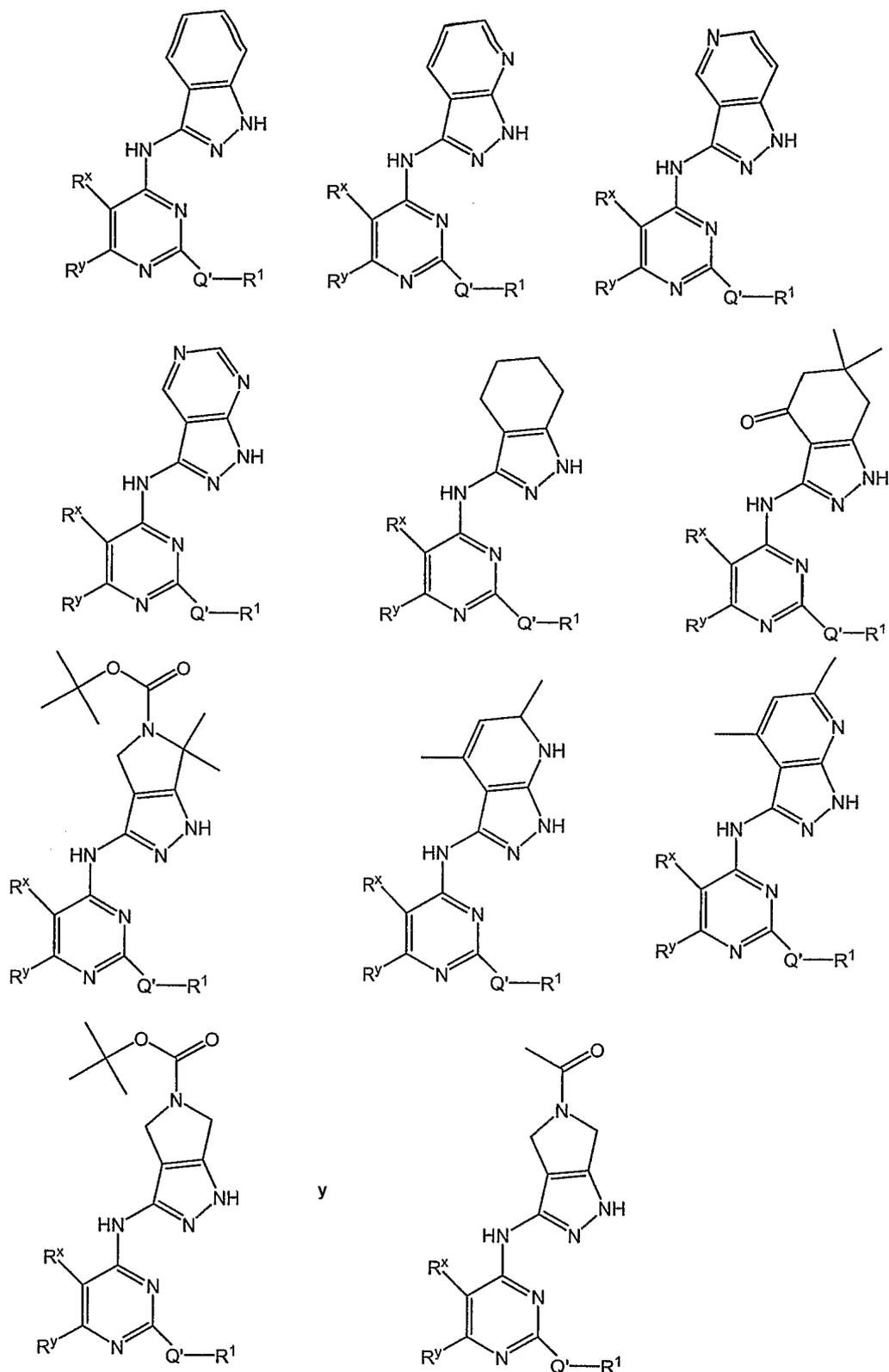
25 Los grupos R^x preferidos en los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, II, Ia, y IIb incluyen hidrógeno, alquilo, amino, nitro, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C_{1-4} , tal como metilo, etilo, ciclopropilo o isopropilo, y lo más preferiblemente hidrógeno y amino.

30 Los grupos R^y preferidos en los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, II, Ia, y IIb incluyen $-T-R^3$ o $-L-Z-R^3$, en los que T es un enlace de valencia o un alquilo (1-6 carbonos de longitud, ramificado o no ramificado) o alqueno (1-6 carbonos de longitud, ramificado o no ramificado), L es $-O-$, $-S-$, $-C(R)_2O-$, $-CO-$, $C(O)N(R^6)-$, o $-N(R^4)-$, y R^3 es $-R$, $-N(R^4)_2$, u OR. Los grupos R^y preferidos incluyen anillos heterocíclicos no aromáticos o heteroarilo de 5-6 miembros, tales como 2-piridilo, 3-pirididilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, hidroxipiperidinilo, N-(4-hidroxipiperidinilo), O-(4-piperidinilo), piperazinilo, alquilpiperazinilo, o 4-metilpiperazinilo, N-acetilpiperizinilo, N-alquilcarboxamidopiperizinilo, N-(metilsulfona)piperizinilo, tiofeno, furano, tetrahidrofurano, ciclo[2.2.1]heptenilo; alifático C_{1-6} , tal como metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, o t-butilo; alcoxilalquilamino, tal como metoxietilamino; alcoxilalquilo, tal como metoximetilo o

35

5 metoxietilo; amino, alquil- or dialquilamino, tal como etilamino o dimetilamino; alquil- o dialquilaminoalcoxi, tal como dimetilaminopropiloxi; acetamido; alcoxicarbonilo; alquil- y dialquilamidocarbonilo; y fenilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo o fenilo sustituido con halógeno. Para los nitrógenos de amina, el N puede estar en forma de la base libre, un sal farmacéuticamente aceptable o la sal cuaternaria. Este invención contempla que R³ pueda estar unido a L o T a través de del heteroátomo o a través de cualquier átomo del anillo en el que exista un hidrógeno disponible para la unión del anillo.

10 R² y R² pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo condensado, proporcionando así un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirazol. Los anillos condensados preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, un anillo carbocíclico de 6 miembros parcialmente insaturado, en el que dicho anillo condensado está opcionalmente sustituido. También se contemplan anillos de 5 miembros condensados e incluyen, pero no se limitan a pirrolo, tetrahidrofurano, tetrahidrofuranimidazolidina y pirazolidina. Estos se ejemplifican en los siguientes compuestos de fórmula I que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol, pero también se aplican a los compuestos de fórmula Ia y Ib:



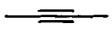
Los sustituyentes preferidos en los anillos condensados R^2/R^2' incluyen uno o más de los siguientes: -halo, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-3} , -haloalquilo C_{1-3} , $-NO_2$, $-O(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-CN$, $-SO_2(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-C(O)NH_2$, y $-CO(\text{alquilo } C_{1-3})$, en los que el (alquilo C_{1-3}) es lo más preferiblemente metilo.

5

Cuando el sistema de anillo de pirazol es monocíclico, los grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno, alifático C_{1-4} , alcoxycarbonilo, fenilo (no)sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo,

- aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilaminocarbonilo, y (N-heterocicli)carbonilo. Los ejemplos de dichos sustituyentes R^2 preferidos incluyen metilo, ciclopropilo, etilo, isopropilo, propilo, t-butilo, ciclopropilo, fenilo, CO_2H , CO_2CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, $CONH(ciclohexilo)$, $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n-C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, $CO(3\text{-metoximetilpirrolidin-1-ilo})$, $CONH(3\text{-tolilo})$, $CONH(4\text{-tolilo})$, $CONHCH_3$, $CO(morfolin-1-ilo)$, $CO(4\text{-metilpiperazin-1-ilo})$, $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$, and $CO(piperidin-1-ilo)$. Un grupo R^2 preferido es hidrógeno.
- 10 Cuando Anillo D de fórmula I, Ia, o Ib es monocíclico, los grupos Anillo D preferidos incluyen fenilo opcionalmente sustituido, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo.
- 15 Cuando Anillo D de fórmula I, Ia, o Ib es monocíclico, los grupos Anillo D bicíclicos opcionalmente sustituidos incluyen naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, benzimidazolilo, quinolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, 1,8-naftiridinilo e isoquinolinilo.
- 20 En Anillo D de fórmula I, Ia, o Ib, los sustituyentes T- R^5 o V-Z- R^5 preferidos incluyen -halo, -CN, - NO_2 , - $N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, -C(O)R, - CO_2R , - $CONH(R^4)$, - $N(R^4)COR$, - $N(R^4)CO_2R$, - $SO_2N(R^4)_2$, - $N(R^4)SO_2R$, - $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, - $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, y - $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, en los que R se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} , fenilo, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico 5-6 miembros. Los sustituyentes R^5 más preferidos incluyen -Cl, -Br, -F, -CN, - CF_3 , -COOH, -CONHMe, -CONHEt, - NH_2 , -NHAc, - $NHSO_2Me$, - $NHSO_2Et$, - $NHSO_2(n\text{-propilo})$, - $NHSO_2(isopropilo)$, -NHCOEt, - $NHCOCH_2NHCH_3$, - $NHCOCH_2N(CO_2t\text{-Bu})CH_3$, - $NHCOCH_2N(CH_3)_2$, - $NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$, - $NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -NHCOC(ciclopropilo), -NHCOC(isobutilo), - $NHCOCH_2(morfolin-4\text{-ilo})$, - $NHCOCH_2CH_2(morfolin-4\text{-ilo})$, - $NHCOCH_2CH_2(morfolin-4\text{-ilo})$, - $NHCOCH_2CH_2(morfolin-4\text{-ilo})$, - $NHCO_2(t\text{-butilo})$, -NH(alifático C_{1-4}), tal como -NHMe, -N(alifático $C_{1-4})_2$, tal como -NMe₂, OH, -O(alifático C_{1-4}), tal como -OMe, alifático C_{1-4} , tal como metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, o t-butilo, and - CO_2 (alifático C_{1-4}).
- 25 Los compuestos de fórmula I preferidos tienen una, dos, tres, cuatro, cinco o todas las características seleccionadas del grupo que consiste en:
- (a) R^x es hidrógeno, nitro, amino, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C_{1-4} ;
- (b) R^y es -T- R^3 o -L-Z- R^3 , en el que T es un enlace de valencia o -(C(R^6)₂)-, y R^3 es -R, - $N(R^4)_2$, -OR, o - CO_2R ;
- 30 (c) R^1 es -T-(Anillo D), en el que T es un enlace de valencia;
- (d) Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros o monocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido;
- (e) R^2 es -R o -T-W- R^6 y R^2 es hidrógeno, o R^2 y R^2 tomados conjuntamente forman un anillo benzo opcionalmente sustituido; y
- 35 (f) cada $R^{6'}$ es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} , halógeno, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.
- Los compuestos de fórmula I más preferidos tienen una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o todas las características seleccionadas del grupo que consiste en:
- (a) R^y es -T- R^3 o -L-Z- R^3 , en el que T es un enlace de valencia o -(C(R^6)₂)-, y R^3 es -R, -OR, - $N(R^4)_2$, o - CO_2R , en los que R es hidrógeno, alifático C_{1-6} , heterocicli de 5-6 miembros, arilo de 6 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros;
- 40 (b) R^1 es -T-(Anillo D), en el que T es un enlace de valencia;
- (c) Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros o monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;
- (d) R^2 es -R y R^2 es hidrógeno, en el que -R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos del anillo, y un anillo heterocicli que tiene 5-10 átomos del anillo;
- 45 (e) L es -O-, -S-, - $N(R^4)$ -, o -C(O) $N(R^6)$ -;
- (f) Q' es *trans*- $R^{6'}=CR^{6'}$ - o \equiv ; y
- (g) cada $R^{6'}$ es independientemente hidrógeno, metilo, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo
- 50 opcionalmente sustituido.

Los compuestos de fórmula I aún más preferidos tienen una, dos, tres, cuatro, cinco o todas las características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^x es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, isopropilo, amino, dimetilamino, metilamino, nitro, o acetamido;
- 5 (b) R^y se selecciona de 2-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, hidroxipiperidinilo, N-(4-hidroxipiperidin)-ilo, O-(4-piperidinilo), piperazinilo, alquilpiperazinilo, 4-alquilpiperazinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alcoxialquilamino, alcoxialquilo, alquil- o dialquilamino, alquil- o dialquilaminoalcoxi, acetamido, fenilo opcionalmente sustituido, metoximetilo, -CO₂R, y -C(O)N(R⁶)ZR;
- 10 (c) R¹ es -T-(Anillo D), en el que T es un enlace de valencia y Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que Anillo D está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados de -halo, CF₃, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, grupo alifático C₁₋₆, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁴)COCH₂N(R⁶)₂, -N(R⁴)COCH₂CH₂N(R⁶)₂, y -N(R⁴)COCH₂CH₂CH₂N(R⁶)₂;
- (d) R² es hidrógeno o un alifático C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
- (e) Q' es *trans*-CR^{6''}=CR^{6''}- o ; y
- (f) cada R^{6''} es independientemente hidrógeno, metilo, cloro, o flúor.

15 Los compuestos de fórmula I particularmente más preferidos tienen una, dos, tres, cuatro, cinco o todas las características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^x es hidrógeno o amino;
- 20 (b) R^y se selecciona de 2-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, hidroxipiperidinilo, N-(4-hidroxipiperidin)ilo, O-(4-piperidinilo), piperazinilo, alquilpiperazinilo, 4-alquilpiperazinilo, alcoxialquilamino, alcoxialquilo, alquil- o dialquilamino, alquil- o dialquilaminoalcoxi, fenilo opcionalmente sustituido, -CO₂R, y -C(O)NHZR;
- 25 (c) R¹ es T-(Anillo D), en el que T es un enlace de valencia y Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que Anillo D está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados de -halógeno, -CN, -CF₃, -NO₂, -N(R⁴)₂, grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁴)COCH₂N(R⁶)₂, -N(R⁴)COCH₂CH₂N(R⁶)₂, y -N(R⁴)COCH₂CH₂CH₂N(R⁶)₂;
- (d) R² es hidrógeno o alifático C₁₋₆ sustituido o no sustituido, y L es -O-, -S-, -NH- o -C(O)NH-;
- (e) Q' es *trans*-CR^{6''}=CR^{6''}-; y
- (f) cada R^{6''} es independientemente hidrógeno o flúor.

30 Los compuestos de fórmula Ia o Ib preferidos tienen una, dos, tres, cuatro, cinco o todas las características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^x es hidrógeno, nitro, amino, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C₁₋₄;
- (b) R^y es -T-R³ o -L-Z-R³, en el que T es un enlace de valencia o -(C(R⁶)₂)-, y R³ es -R, -N(R⁴)₂, -OR, o -CO₂R;
- (c) R¹ es -T-(Anillo D), en el que T es un enlace de valencia;
- (d) Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros o monocíclico de 5-7 miembros;
- 35 (e) R² es -R o -T-W-R⁶ y R^{2'} es hidrógeno, o R² y R^{2'} tomados conjuntamente forman un anillo benzo opcionalmente sustituido; y
- (f) cada R^{6''} es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₄, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

40 Los compuestos de fórmula Ia o Ib más preferidos tienen una, dos, tres, cuatro, cinco o todas las características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^y es -T-R³ o -L-Z-R³, en el que T es un enlace de valencia o -(C(R⁶)₂)-, y R³ es -R, -N(R⁴)₂, -OR, o -CO₂R, en el que R es hidrógeno, alifático C₁₋₆, heterocíclico de 5-6 miembros, arilo de 6 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros;
- (b) R¹ es -T-(Anillo D), en el que T es un enlace de valencia;
- 45 (c) Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros o monocíclico de 5-6 miembros;

(d) R^2 es -R y $R^{2'}$ es hidrógeno, en lo que -R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos del anillo atoms, y un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos del anillo;

(e) L es -O-, -S-, $-N(R^4)$ -, o $C(O)N(R^6)$ -; y

5 (f) cada R^{6n} es independientemente hidrógeno, metilo, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos de fórmula la o lb aún más preferidos tienen una, dos, tres, cuatro, o todas las características seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) R^x es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, isopropilo, amino, dimetilamino, metilamino, nitro, o acetamido;

10 (b) R^y se selecciona de 2-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, hidroxipiperidinilo, N-(4-hidroxipiperidinilo), O-(4-piperidinilo), piperazinilo, alquilpiperazinilo, 4-alquilpiperazinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alcoxialquilamino, alcoxialquilo, alquil- o dialquilamino, alquil- o dialquilaminoalcoxi, acetamido, fenilo opcionalmente sustituido, metoximetilo, $-CO_2R$, y $-C(O)N(R^6)ZR$;

15 (c) R^1 es -T-(Anillo D), en el que T es un enlace de valencia y Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que Anillo D está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados de -halo, CF_3 , -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^4)COCH_2N(R^6)_2$, $-N(R^4)COCH_2CH_2N(R^6)_2$, y $-N(R^4)COCH_2CH_2CH_2N(R^6)_2$;

(d) R^2 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} sustituido o no sustituido; y

(e) cada R^{6n} es independientemente hidrógeno, metilo, cloro, o flúor.

20 Los compuestos de fórmula la o lb particularmente más preferidos tienen una, dos, tres, cuatro, o todas las características seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) R^x es hidrógeno o amino;

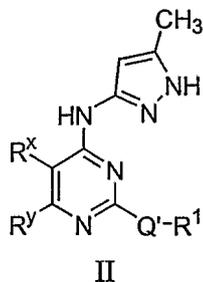
25 (b) R^y se selecciona de 2-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, hidroxipiperidinilo, N-(4-hidroxipiperidinilo), O-(4-piperidinilo), piperazinilo, alquilpiperazinilo, 4-alquilpiperazinilo, alcoxialquilamino, alcoxialquilo, alquil- o dialquilamino, alquil- o dialquilaminoalcoxi, fenilo opcionalmente sustituido, $-CO_2R$, y $C(O)NHZR$;

30 (c) R^1 es T-(Anillo D), en el que T es un enlace de valencia y Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que Anillo D está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados de -halógeno, -CN, $-CF_3$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^4)COCH_2N(R^6)_2$, $-N(R^4)COCH_2CH_2N(R^6)_2$, y $-N(R^4)COCH_2CH_2CH_2N(R^6)_2$;

(d) R^2 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} sustituido o no sustituido, y L es -O-, -S-, -NH- o $-C(O)NH$ -; y

(e) cada R^{6n} es independientemente hidrógeno o flúor.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula II, o su derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable:



35

en la que:

R^x es hidrógeno, nitro, amino, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C_{1-4} ;

40 R^y es 2-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 4-alquilpiperazinilo, alcoxialquilamino, alcoxialquilo, alquil- o dialquilamino, alquil- o dialquilaminoalcoxi, fenilo opcionalmente sustituido, $-CO_2R$, o $-C(O)NHZR$, en los que R es hidrógeno, alifático C_{1-6} , heterociclilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6

miembros, y Z es una cadena de alquilideno C₁-C₄;

Q' es -CR^{6''}=CR^{6''}- o $\text{---}\equiv\text{---}$, en el que -CR^{6''}=CR^{6''}- puede ser un doble enlace *cis* o *trans*; y cada R^{6''} es independientemente hidrógeno, metilo, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

- 5 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados del grupo que consiste en -halógeno, -CN, -CF₃, -NO₂, -N(R⁴)₂, grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁴)COCH₂N(R⁶)₂, -N(R⁴)COCH₂CH₂N(R⁶)₂, y -N(R⁴)COCH₂CH₂CH₂N(R⁶)₂, en los que R, R⁴, y R⁶ se definen como en la fórmula I.

- 10 En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula I o II, en la que Q' es *trans*-CH=CH-. En otras realizaciones, Q' es $\text{---}\equiv\text{---}$.

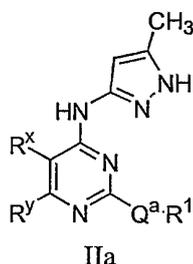
En otras realizaciones de los compuestos de fórmula I o II, R^x es hidrógeno.

- 15 En otras realizaciones, R^y se selecciona de 2-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, hidroxipiperidinilo, N-(4-hidroxipiperidin)ilo, O-(4-piperidinilo), piperazinilo, alquilpiperazinilo, 4-alquilpiperazinilo, alcoxialquilamino, alcoxialquilo, alquil- o dialquilamino, alquil- o dialquilaminoalcoxi, fenilo opcionalmente sustituido, -CO₂R, y -C(O)NHZR.

En algunas realizaciones, R^y es 4-alquilpiperazinilo. En otras realizaciones, R^y es 4-metilpiperazinilo.

En algunas realizaciones, R^y es hidroxipiperidinilo. En otras realizaciones, R^y es N-(4-hidroxipiperidin)ilo u O-(4-piperidinilo).

- 20 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula IIa, o su derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable:

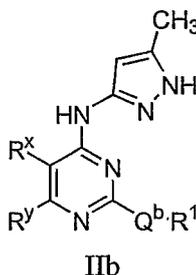


en la que R^x, R^y, y R¹ son como se define en la fórmula II; Q^a es *cis* o *trans*-CR^{6''}=CR^{6''}- o sus mezclas; y cada R^{6''} se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIa, Q^a es *cis*-CR^{6''}=CR^{6''}-.

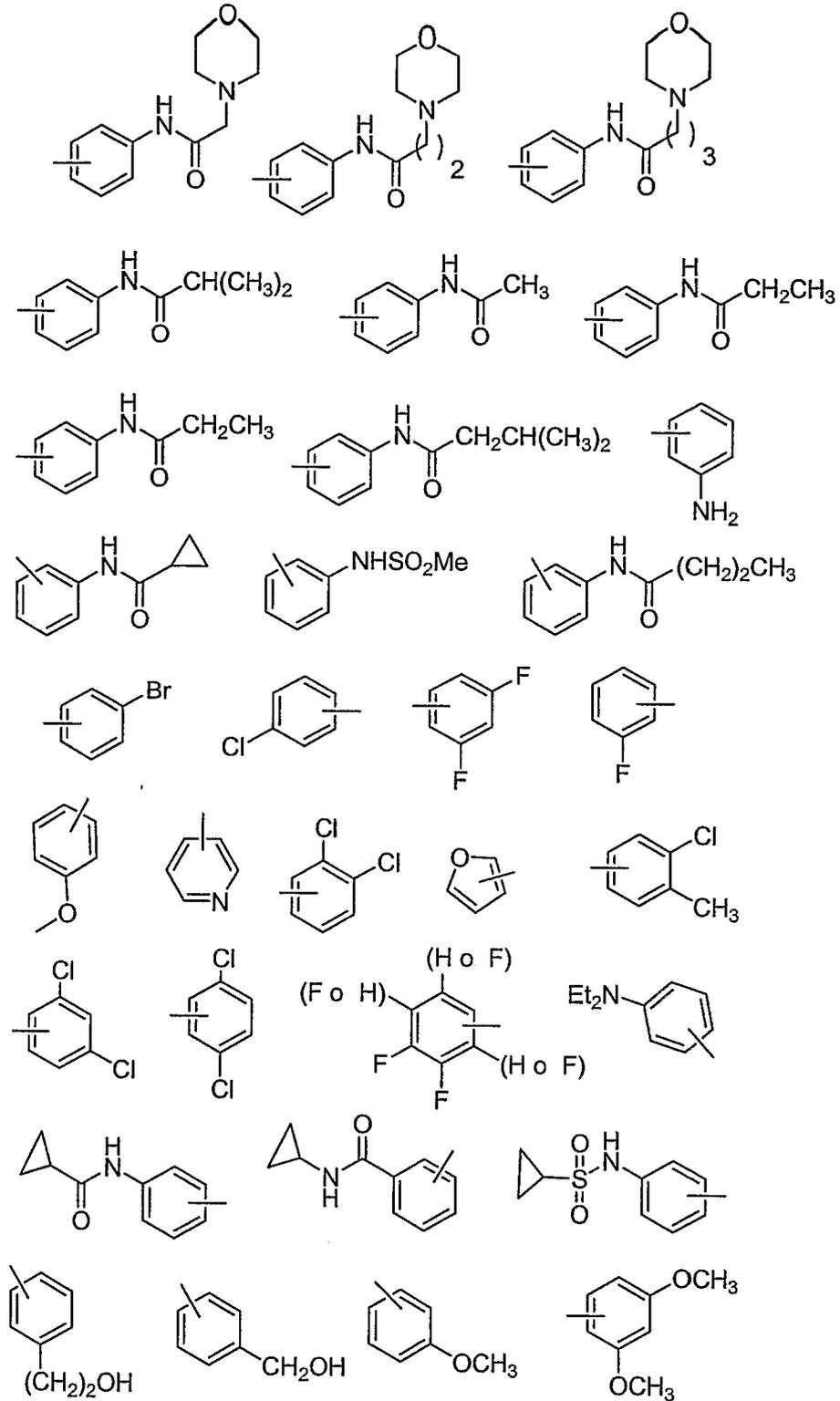
En otras realizaciones, Q^a es *trans*-CR^{6''}=CR^{6''}-.

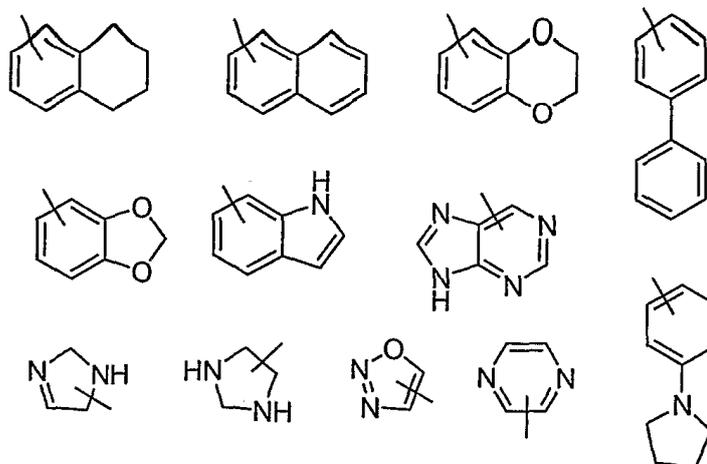
En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula IIa, o su derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable:



en la que R^x , R^y , y R^1 son como se define en la fórmula II, y Q^b is $\text{---}\equiv\text{---}$.

En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, o IIb, en las que R^1 se selecciona del siguiente grupo:





en las que la línea trazada a través del costado del sustituyente indica que el sustituyente puede unirse al conector en cualquier átomo del anillo en el que esté disponible un hidrógeno para la sustitución.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, o IIb, R^x es hidrógeno.

5 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, o IIb, R^y es 4-metilpiperazinilo.

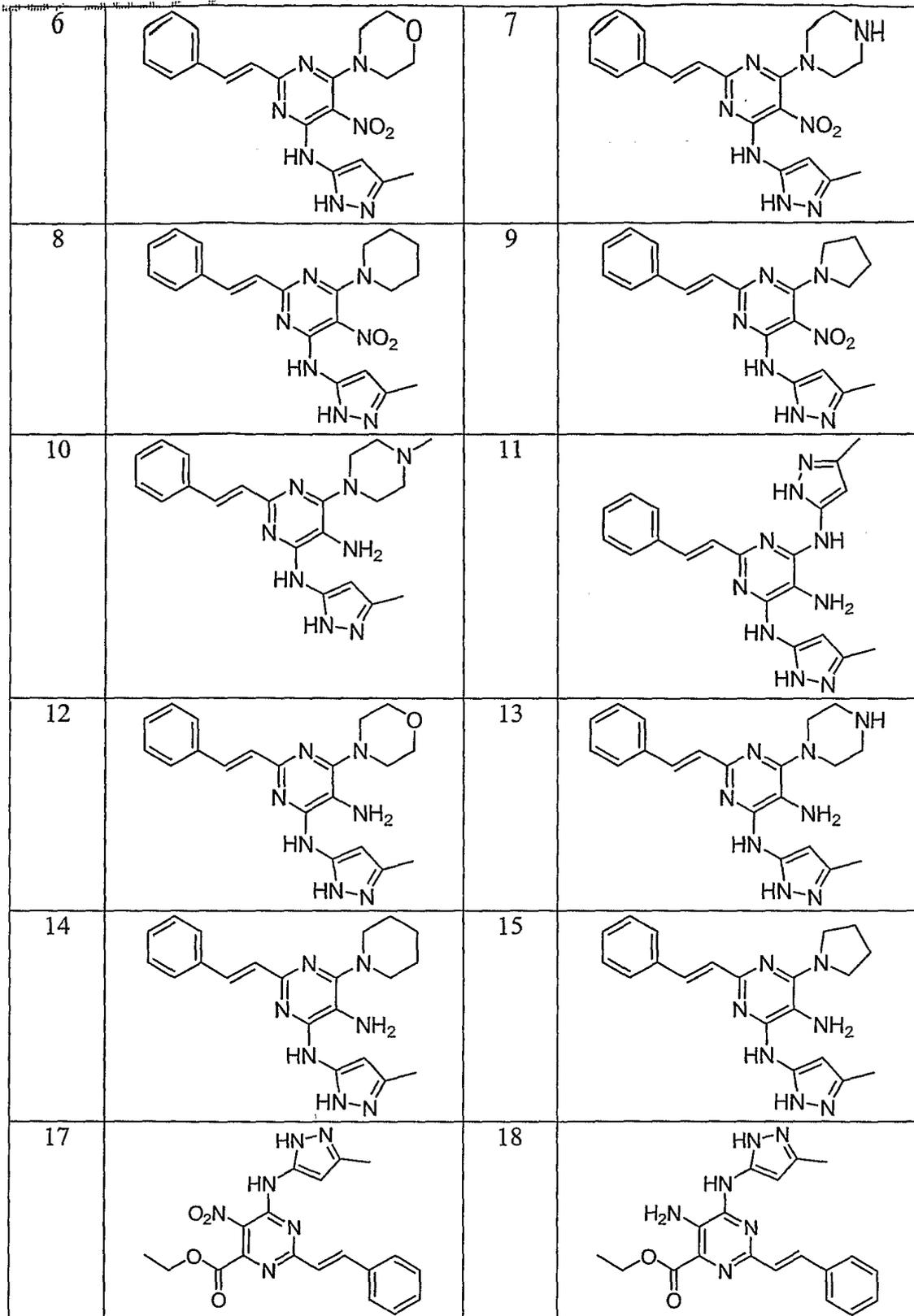
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, o IIb, R^y es N-(4-hidroxipiperidin)ilo u O-(4-piperidinilo).

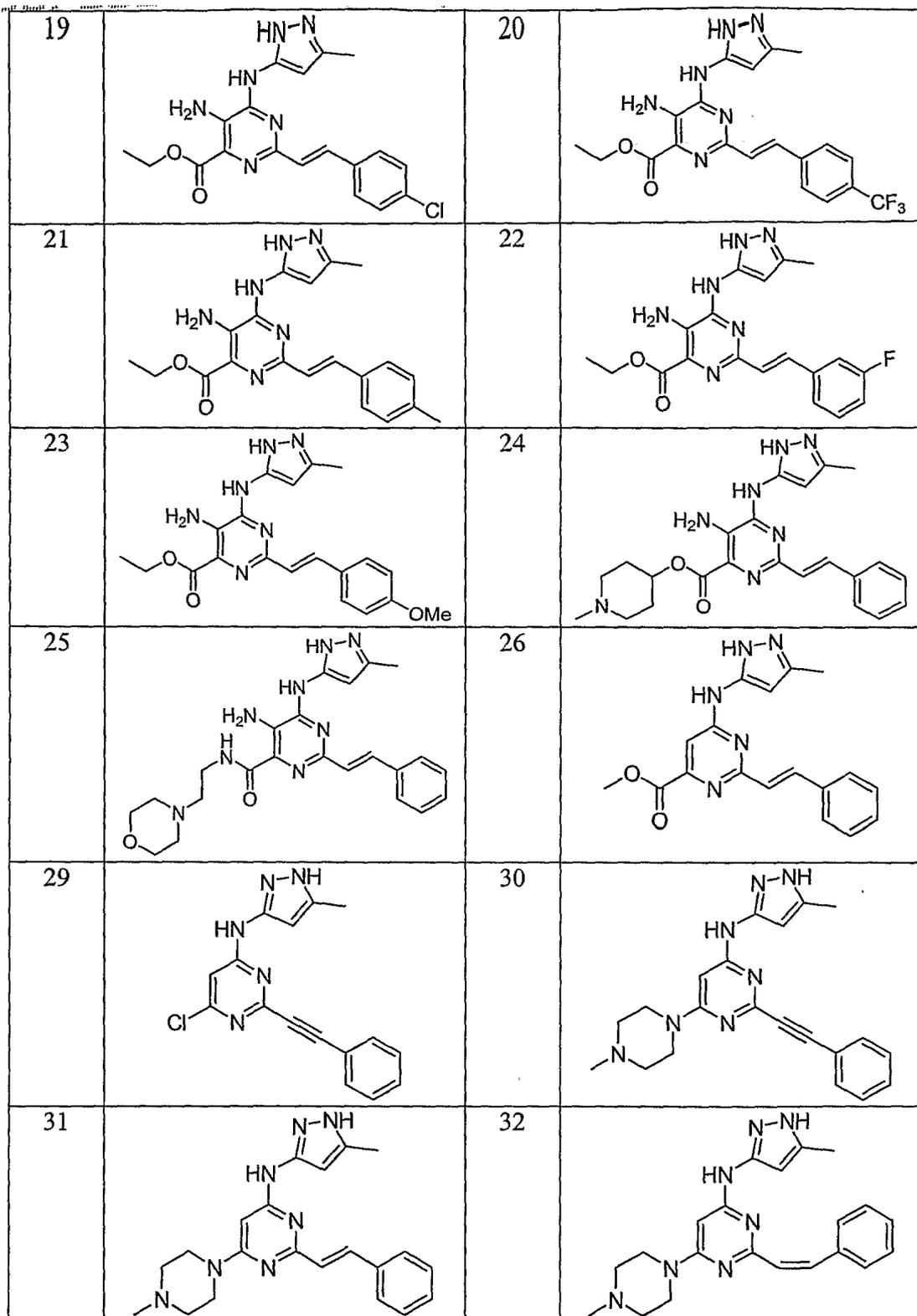
En otras realizaciones de los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, o IIb, R¹ es fenilo.

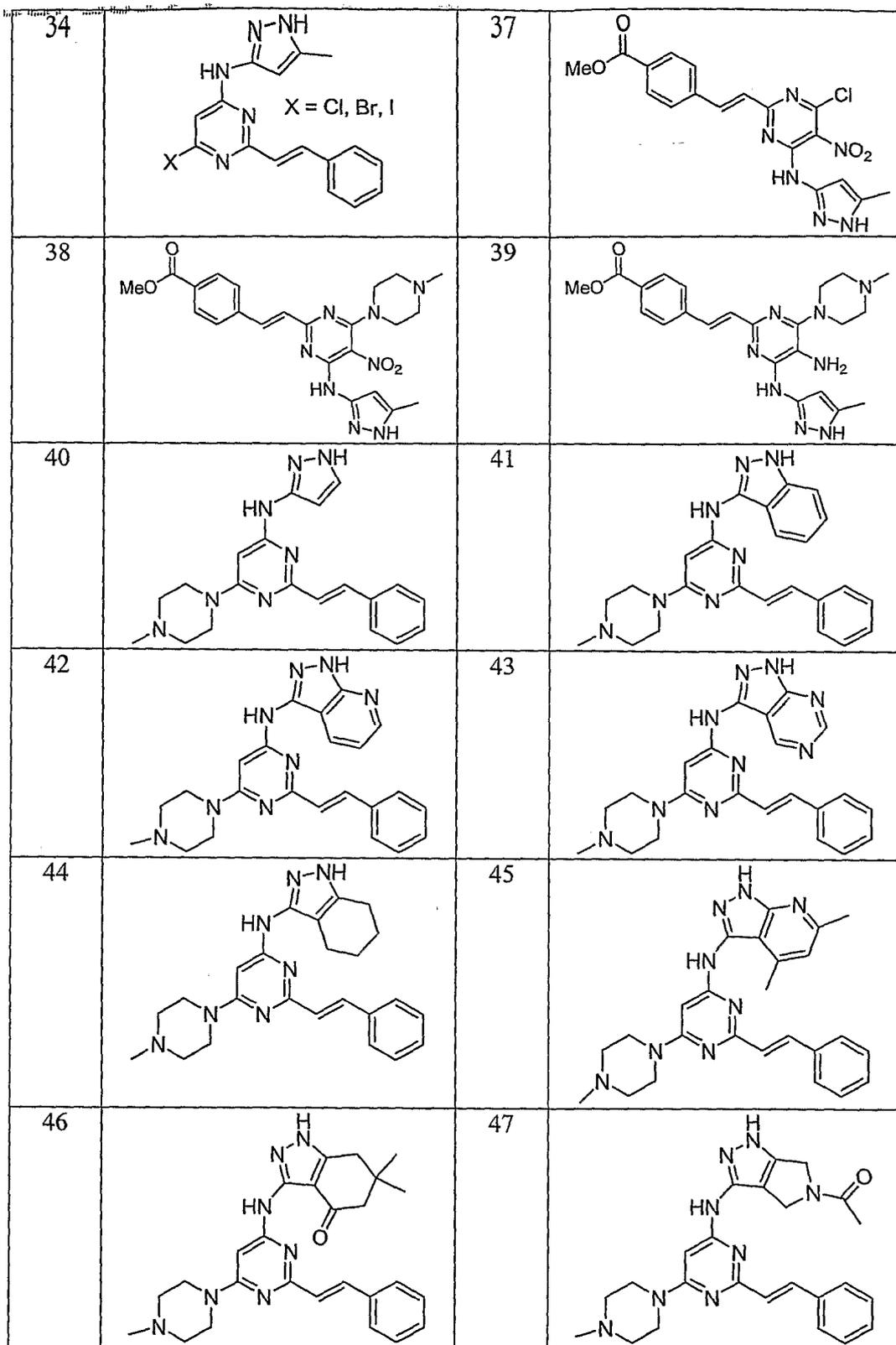
10 En otras realizaciones, la invención proporciona los compuestos mostrados en la tabla 1, o su sal, derivado o profármco farmacéuticamente aceptable.

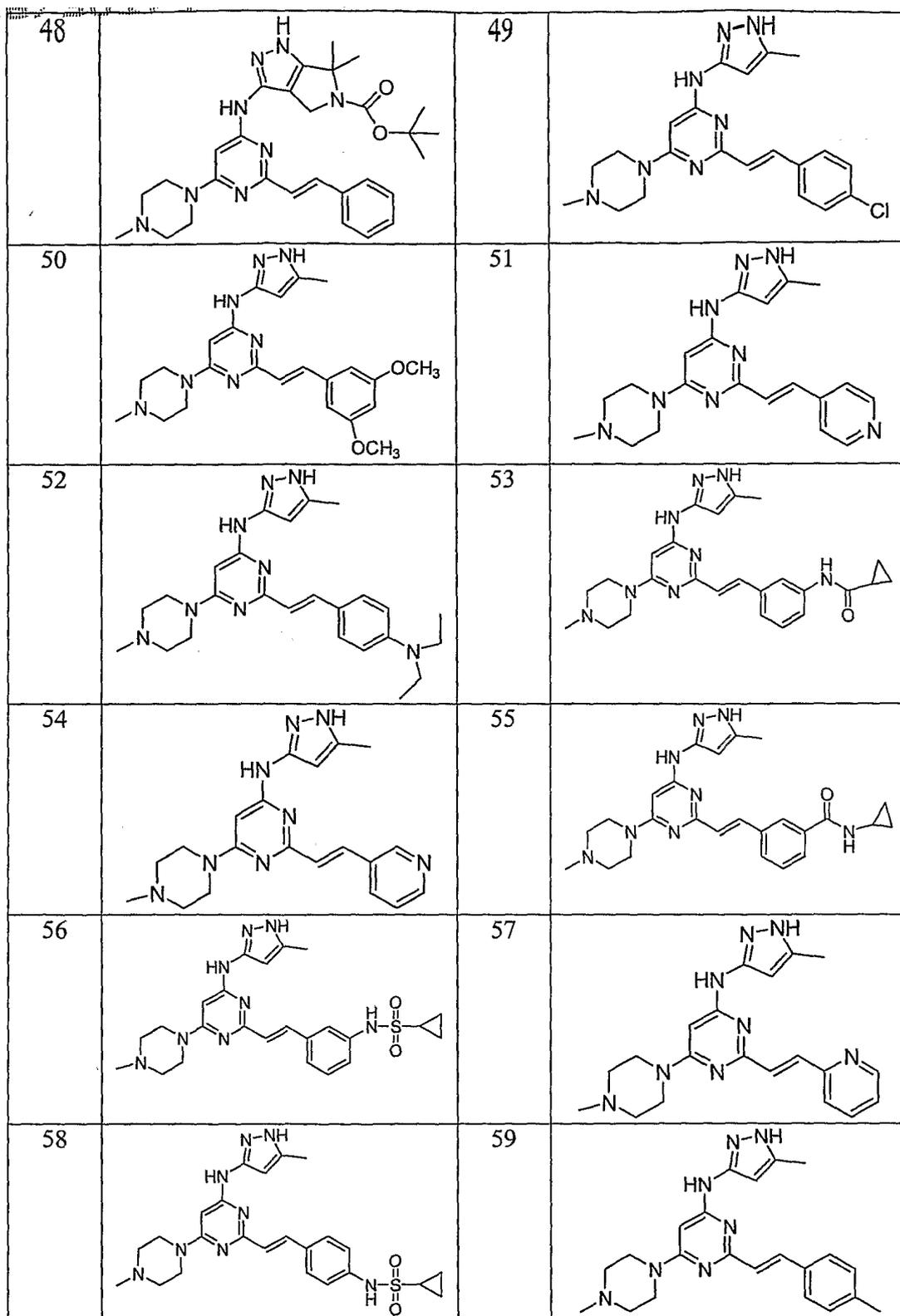
Tabla 1

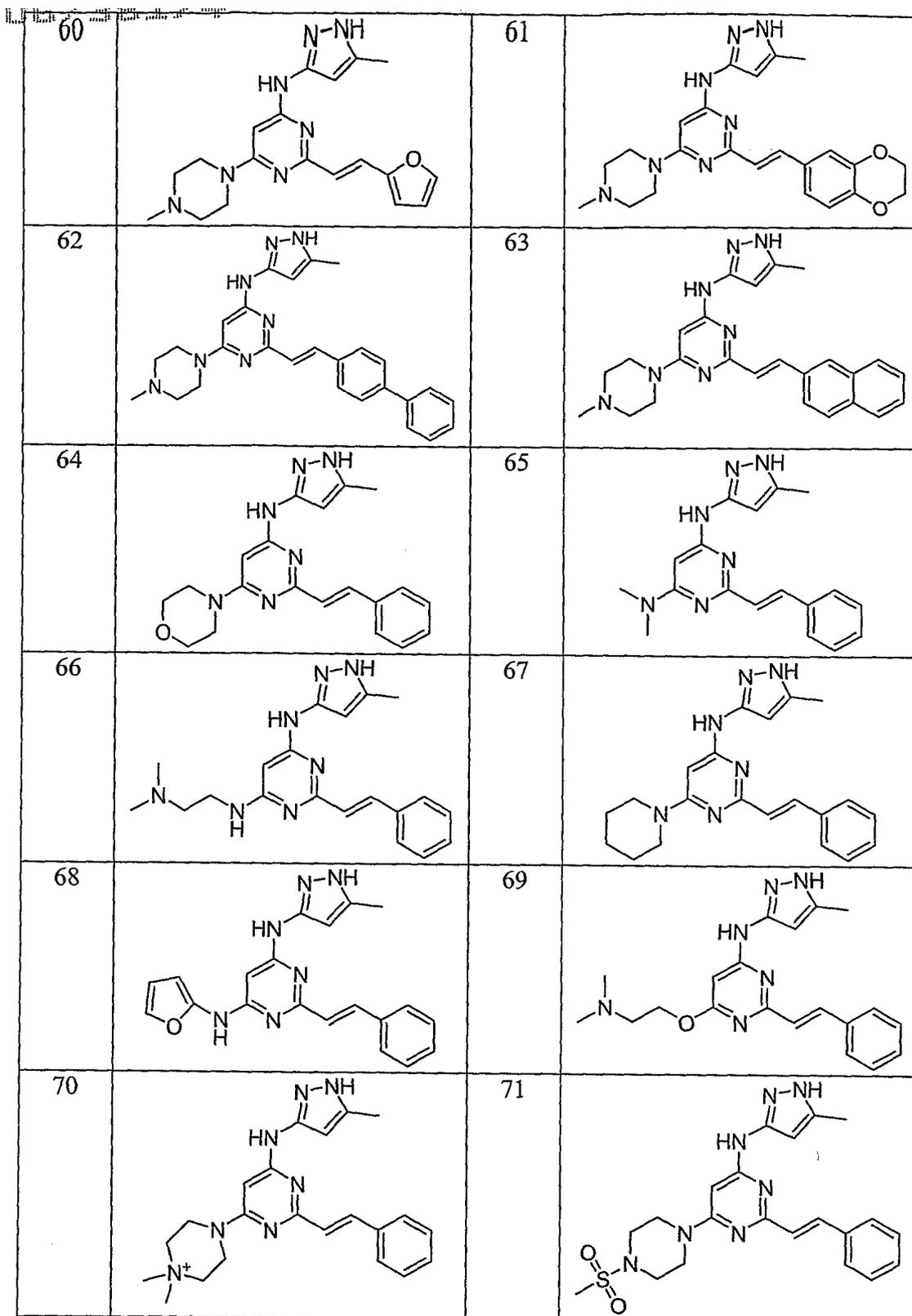
Ejemplo n.º	Estructura	Ejemplo n.º	Estructura
4		5	

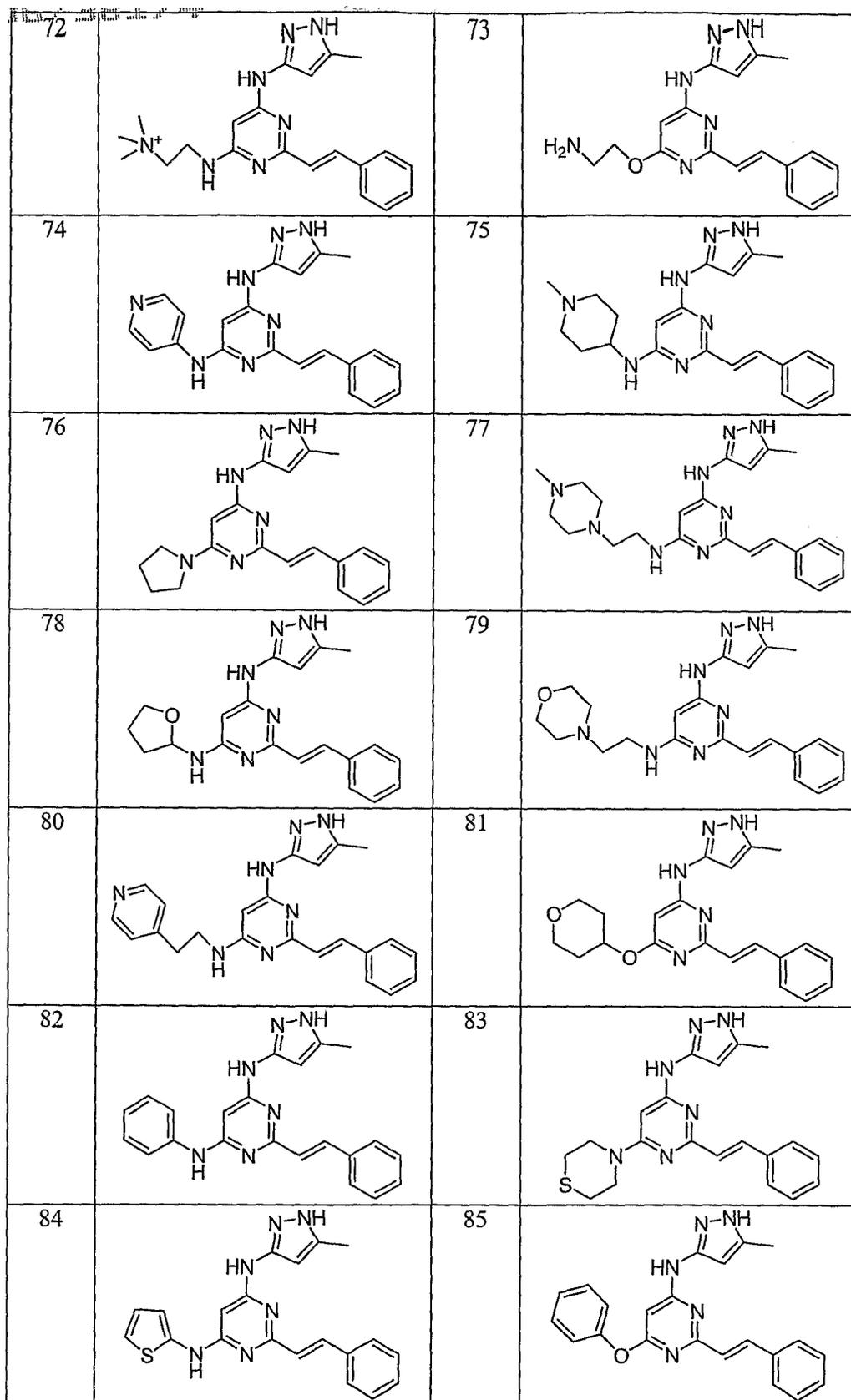


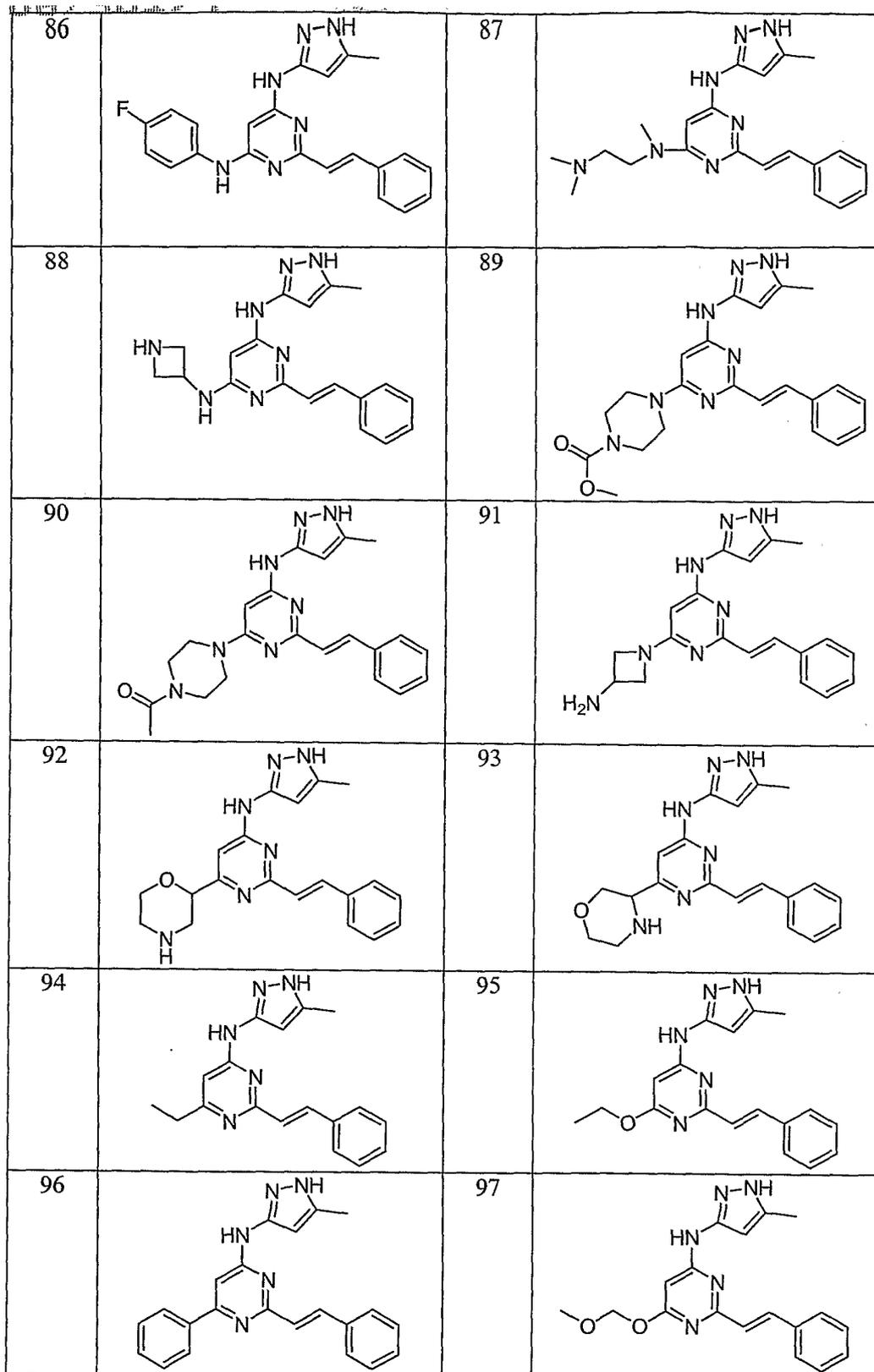


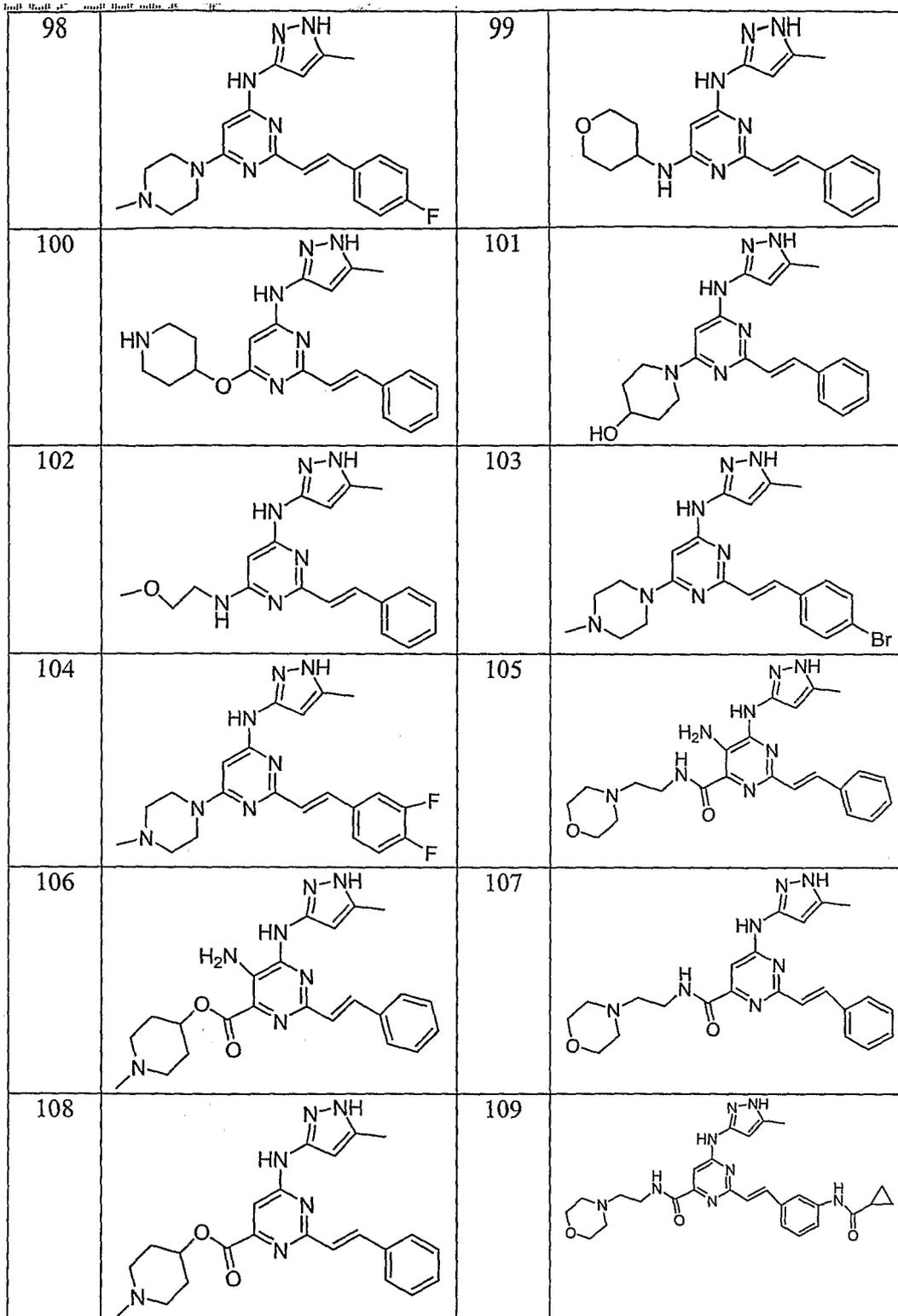


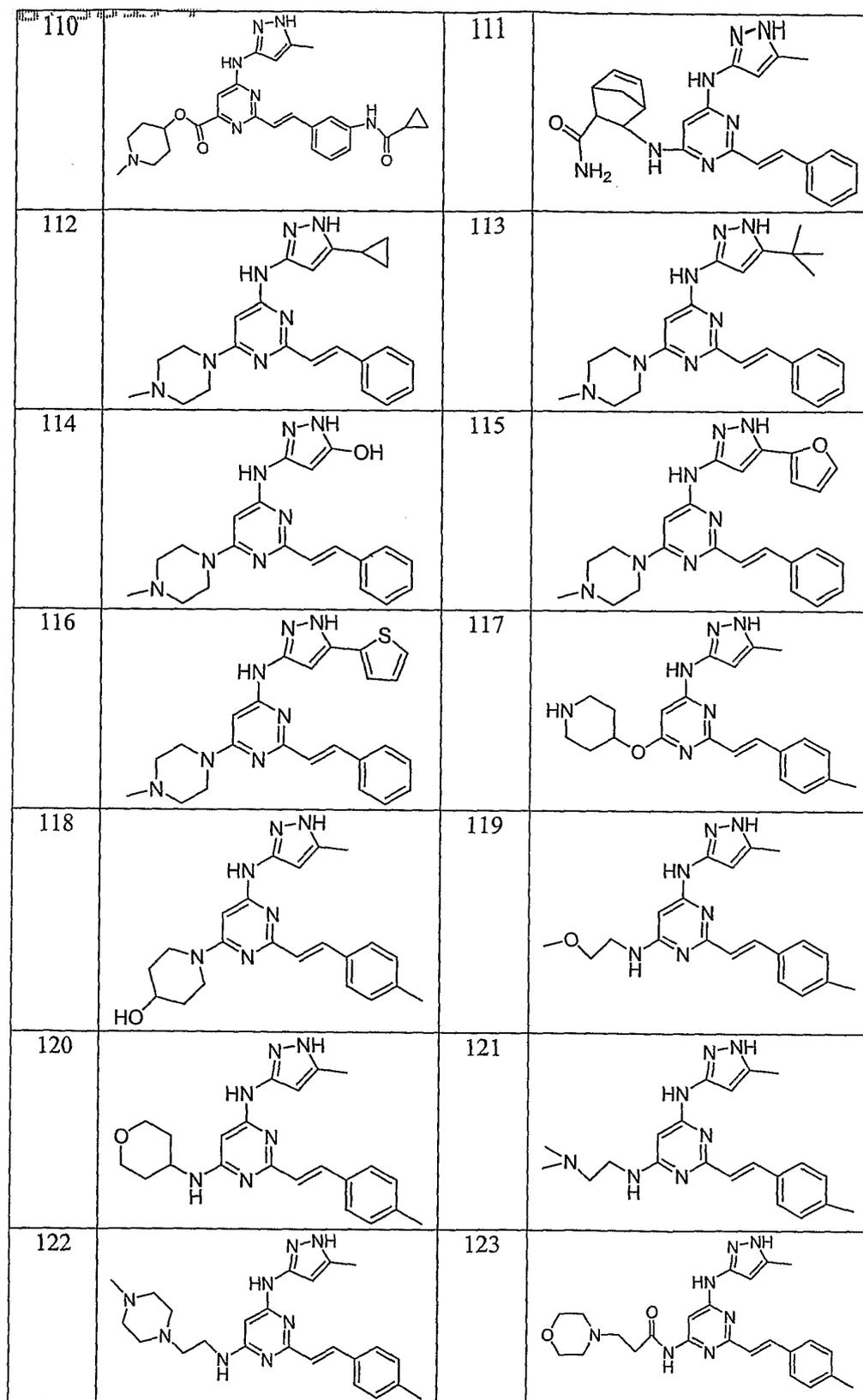


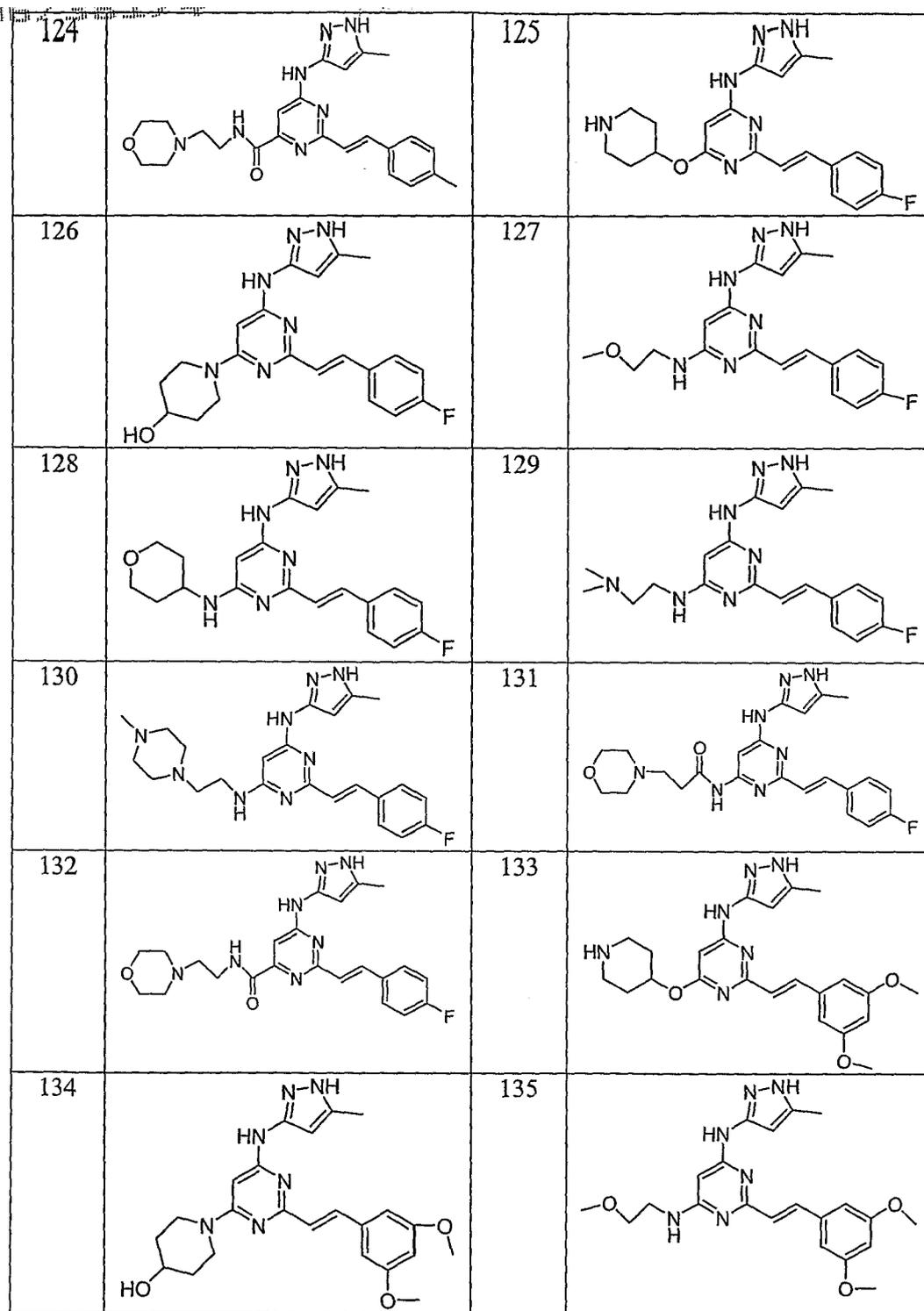




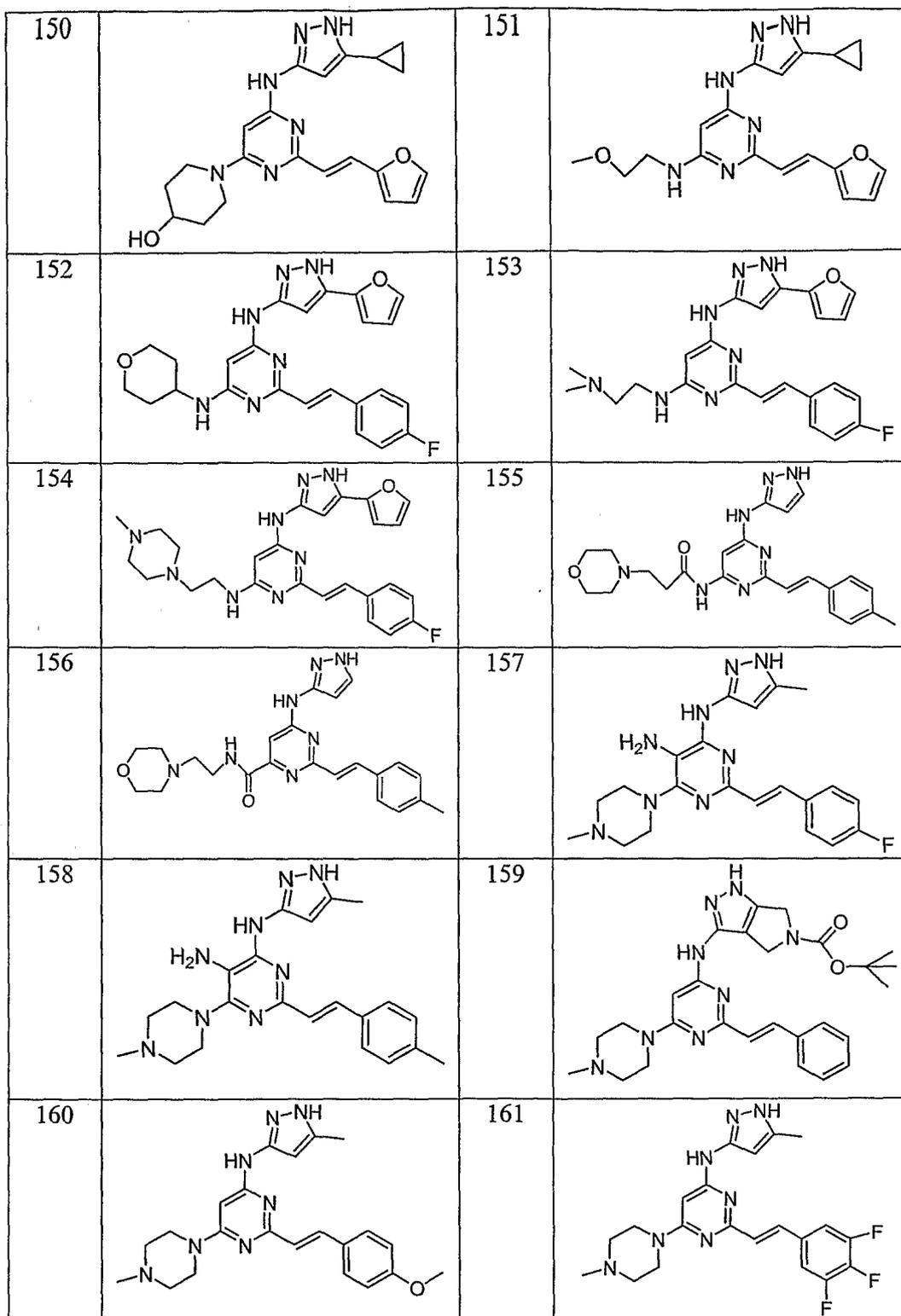


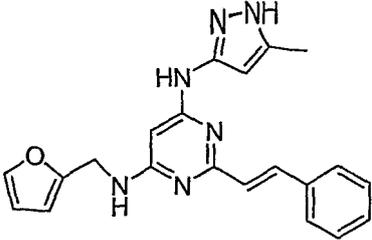
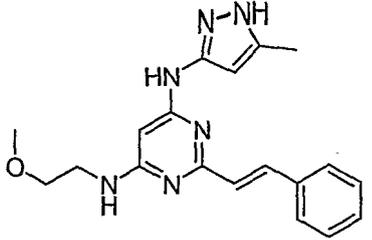
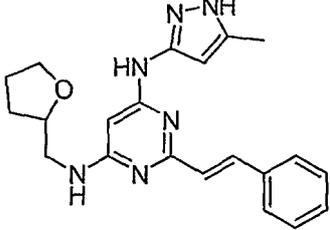
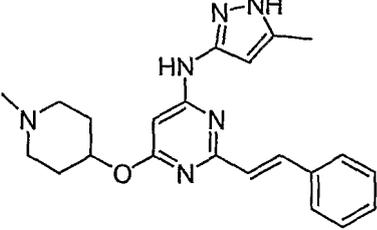
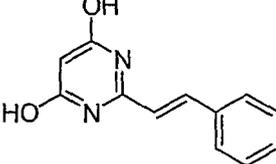
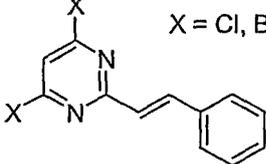
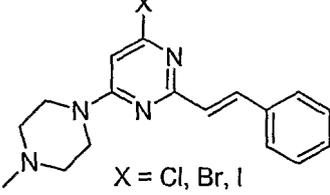
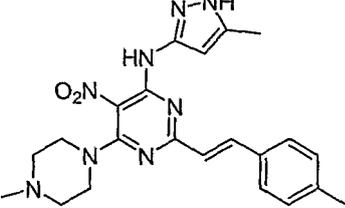
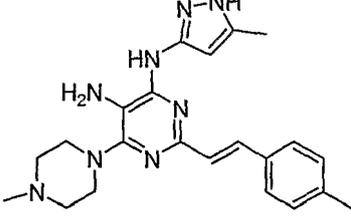
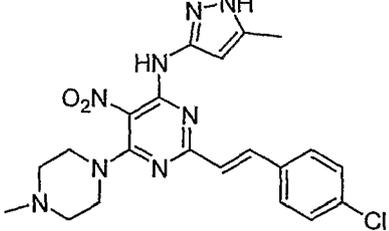
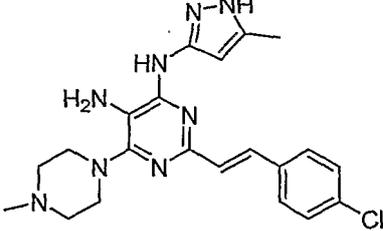
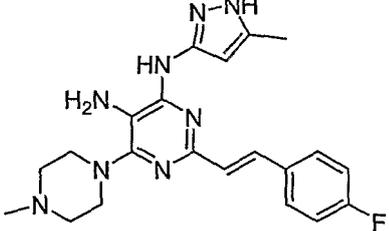
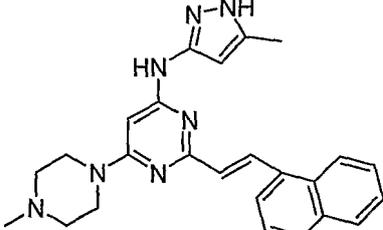
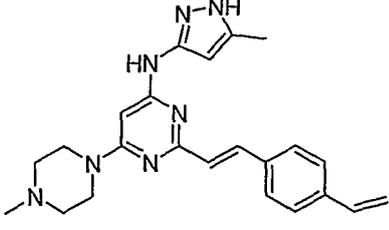


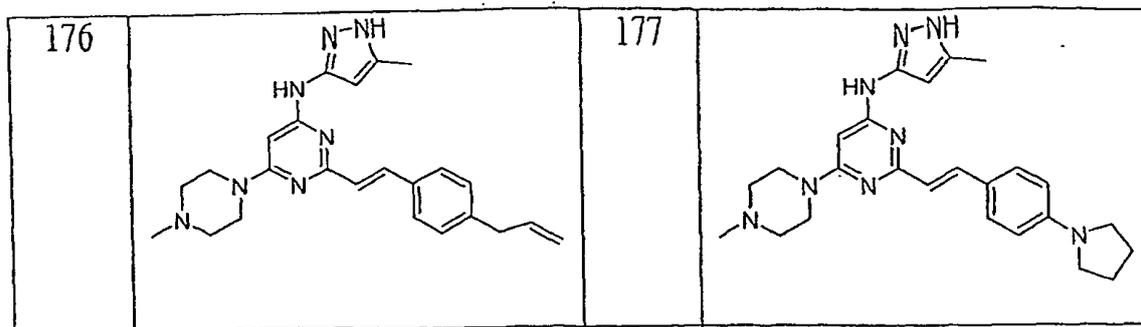




136		137	
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	



162		163	
164		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	
174		175	



En una realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula I, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas de estas realizaciones, la composición es para tratar o prevenir un trastorno mediado por quinasas.

- 5 En otra realización, esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por quinasas, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este.

En algunos aspectos de los métodos y composiciones mencionados anteriormente, el trastorno está mediado por Aurora A, Aurora B, CDK-2, ERK-2, AKT, Src, Lck, Ab1, cKit, Flt3, o KDR. En otros aspectos, el trastorno está
10 mediado por Aurora A, Src, Lck, Ab1, cKit, Flt3, o KDR.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para inhibir la actividad Aurora A en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por GSK-3 con un inhibidor de GSK-3, comprendiendo dicho método administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una
15 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de esta invención se refiere a un método para potenciar la síntesis de glucógeno y/o disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar al paciente una
20 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este. Este método es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro método se refiere a la inhibición de la producción de la proteína Tau hiperfosforilada, que es útil para detener o frenar el avance de la enfermedad de Alzheimer. Otro método se refiere a la inhibición de la fosforilación de la beta-catenina, que es útil para tratar la esquizofrenia.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para inhibir la actividad GSK-3 en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende
25 dicho compuesto.

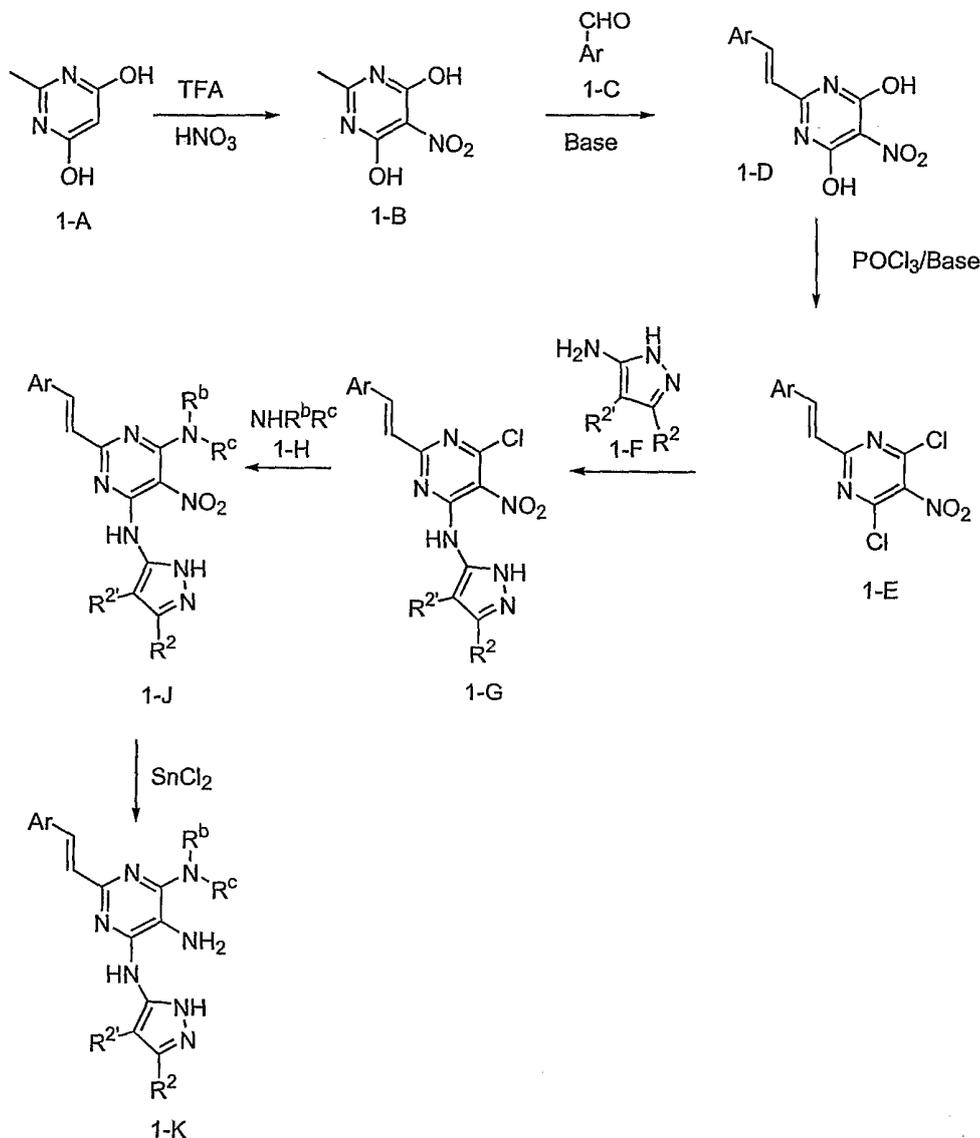
Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por Src con un inhibidor de Src, comprendiendo dicho método administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una
cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica de este.

Otro método se refiere a la inhibición de la actividad Aurora A, GSK-3 o Src en una muestra biológica, comprendiendo dicho método poner en contacto la muestra biológica con el inhibidor de Aurora A, GSK-3 o Src de
30 fórmula I, o una composición farmacéutica de este, en una cantidad eficaz para inhibir Aurora A, GSK-3 o Src.

Cada uno de los métodos mencionados anteriormente dirigidos a la inhibición e Aurora A, GSK-3 o Src, o el tratamiento de una enfermedad aliviada por estos, se realiza preferiblemente con un compuesto preferido de fórmula I, según se describió anteriormente.

35 La presente invención también se refiere a los procesos para preparar los compuestos de la invención y a los intermedios sintéticos útiles en dichos procesos, según se describe a continuación y en los ejemplos.

Esquema 1

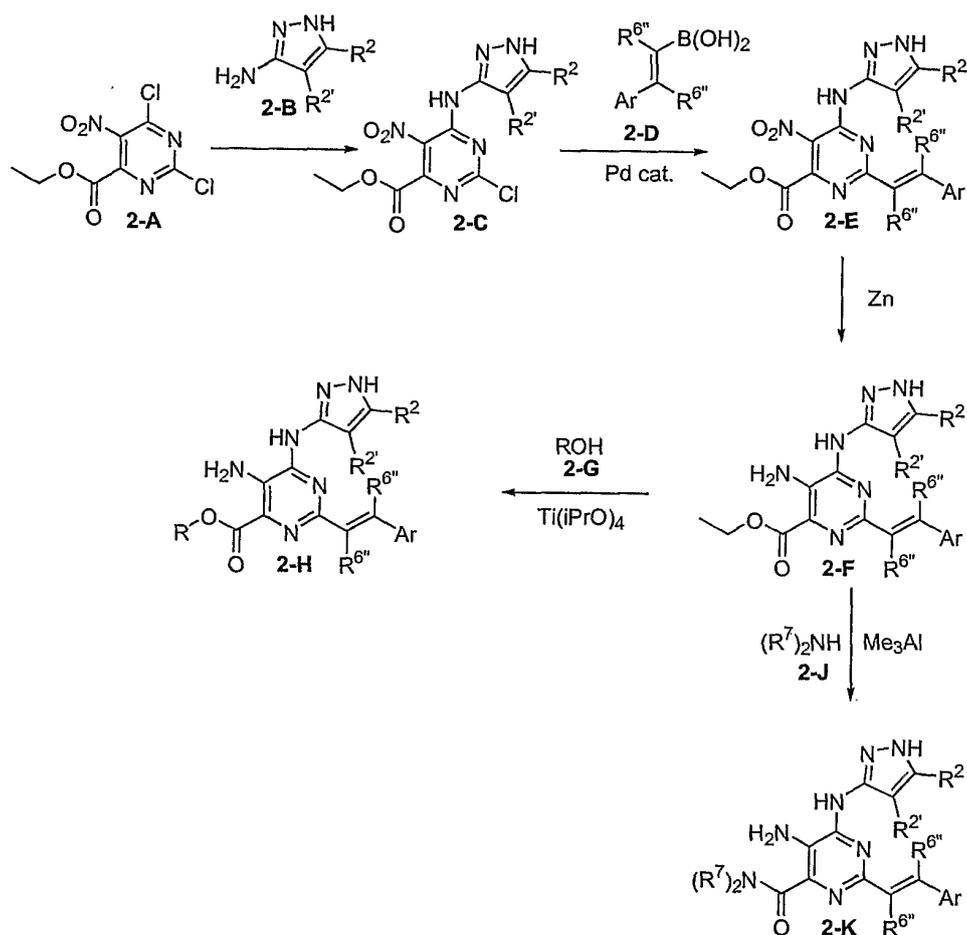


En otro aspecto de esta invención, las realizaciones preferidas de fórmula **1-K** pueden sintetizarse como se muestra en el esquema 1, en el que los sustituyentes variables son como se describió anteriormente y cuyos ejemplos se indican en la tabla 1, y -Ar es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido según se definió y cuyos ejemplos se indican en la tabla 1. Se disuelve dihidropirimidina **1-A** en aproximadamente uno a 20 volúmenes de ácido trifluoroacético y se trata con aproximadamente uno a cinco equivalentes de ácido nítrico de aproximadamente -20 °C a 30 °C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas. La nitropirimidina **1-B** resultante se trata con aproximadamente uno a 20 equivalentes de un aldehído aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido **1-C** y aproximadamente uno a 20 equivalentes de una base orgánica, preferiblemente piperidina, de aproximadamente 20 °C a 120 °C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas para proporcionar una vinilpirimidina **1-D**. Una vinilpirimidina **1-D** se trata con aproximadamente dos a 20 equivalentes de oxicloruro de fósforo y aproximadamente dos a cinco equivalentes de una base orgánica terciaria, preferiblemente dietilanilina, de aproximadamente 0 °C a 200 °C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas para producir una dicloropirimidina **1-E**. Una dicloropirimidina **1-E** en un disolvente adecuado, tal como, pero sin limitarse a tetrahidrofurano, se trata con aproximadamente uno a 10 equivalentes de una base orgánica terciaria, tal como, pero sin limitarse a trietilamina y aproximadamente uno a 10 equivalentes de un aminopirazol **1-F** de aproximadamente 0 °C a 65 °C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas para producir una aminopirimidina **1-G**. Después, **1-G**, en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a tetrahidrofurano, se trata con aproximadamente uno a 10 equivalentes de una base orgánica terciaria tal como, pero sin limitarse a trietilamina y aproximadamente uno a cinco equivalentes de una amina primaria o secundaria **1-H** de aproximadamente 0 °C a 65 °C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas para producir una diaminopirimidina **1-J**. Una diaminopirimidina **1-J** se disuelve en un disolvente adecuado tal

como, pero sin limitarse a metanol, y se añade a aproximadamente dos a 10 equivalentes de un agente reductor químico adecuado tal como, pero sin limitarse a cloruro de estano(II) o cloruro de titanio(III) en ácido clorhídrico diluido de aproximadamente 0 °C a 65 °C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas para producir una triaminopirimidina **1-K**.

- 5 En otro aspecto de esta invención, las realizaciones preferidas de fórmula **2-F** se preparan como se muestra en el esquema 2, en el que los sustituyentes variables son como se describió anteriormente y cuyos ejemplos se indican en la tabla 1. Una disolución de aproximadamente uno a cinco equivalentes de un aminopirazol **2-B** en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a dioxano, se añade a una disolución de dicloropirimidina **2-A** y aproximadamente uno a 10 equivalentes de una base orgánica adecuada, preferiblemente 2,6-lutidina, en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a dioxano de aproximadamente 0 °C a 60 °C durante aproximadamente 15 minutos a 24 horas para producir una cloropirimidina **2-C**. Una mezcla de cloropirimidina **2-C**, aproximadamente uno a cinco equivalentes de una base inorgánica tal como, pero sin limitarse a carbonato de sodio, potasio o cesio, aproximadamente uno a cinco equivalentes de un ácido *cis*- o *trans*-aril- o -heteroarilvinilborónico opcionalmente sustituido **2-D**, aproximadamente 0,01 a 1 equivalente de un catalizador de paladio, tal como, pero sin limitarse a tetrakis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a tolueno o tetrahydrofurano de aproximadamente 20 °C a 150 °C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas proporciona una vinilpirimidina **2-E**. Una disolución de vinilpirimidina **2-E** en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a dimetilsulfóxido, ácido acético o acetonitrilo, se trata con aproximadamente dos a 20 equivalentes de un agente reductor químico tal como, pero sin limitarse a polvo de cinc y formiato de amonio, cloruro de estaño(II) o cloruro de titanio(III), para producir una aminopirimidina **2-F**. La aminopirimidina **2-F** será *cis* o *trans* dependiendo de que se emplee el isómero *cis* o *trans*, respectivamente, del ácido aril- o heteroarilborónico en la secuencia de la reacción.

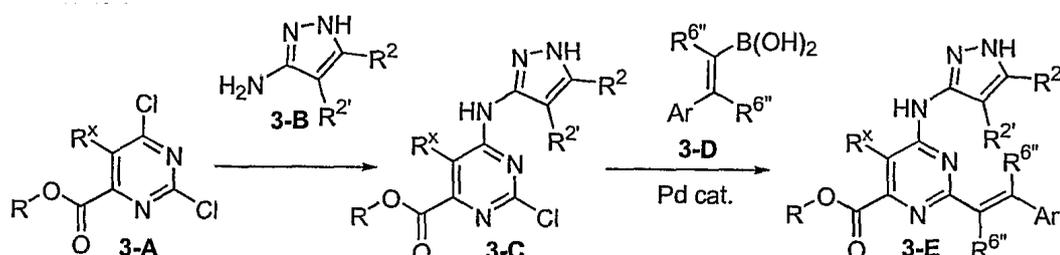
Esquema II



- 25 En otro aspecto de esta invención, las realizaciones preferidas **2-H** se preparan como se muestra en el esquema 2, en el que una aminopirimidina **2-F** se trata con aproximadamente uno a 100 equivalentes de un alcohol **2-G** solo o en un disolvente adecuado y aproximadamente 0,1 a 5 equivalentes de isopróxido de titanio(IV) o cianuro de potasio de aproximadamente 0 °C a 150 °C durante aproximadamente una a 48 horas.

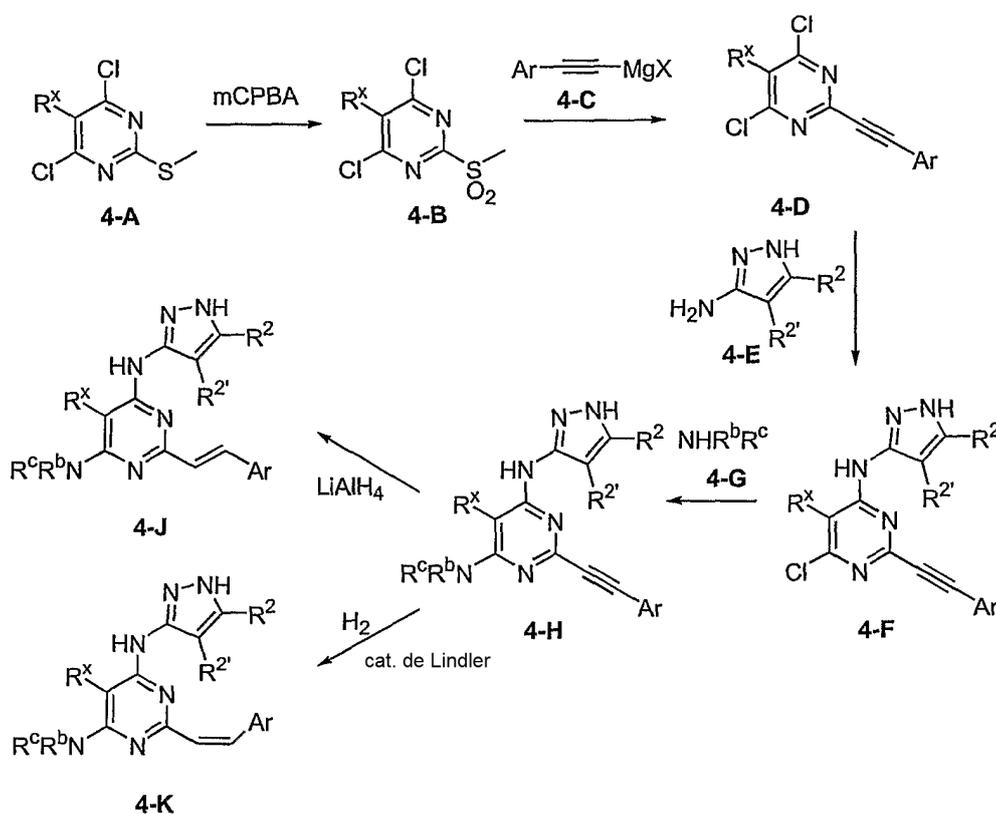
En otro aspecto de esta invención, las realizaciones preferidas **2-K** se preparan como se muestra en el esquema 2, en el que una aminopirimidina **2-F** se trata con aproximadamente uno a 20 equivalentes de una amina **2-J** en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a diclorometano, y aproximadamente uno a 20 equivalentes de trimetilaluminio de 0 °C a 30 °C durante aproximadamente una a 48 horas.

5 Esquema 3



En otro aspecto de esta invención, las realizaciones preferidas de fórmula **3-E** se preparan como se muestra en el esquema 3, en el que los sustituyentes variables son como se describió anteriormente. Una disolución de aproximadamente uno a cinco equivalentes de un aminopirazol **3-B** en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a dioxano, se añade a una disolución de dicloropirimidina **3-A** y aproximadamente uno a 10 equivalentes de una base orgánica adecuada, preferiblemente 2,6-lutidina, en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a dioxano, de aproximadamente 0 °C a 60 °C durante aproximadamente 15 minutos a 24 horas para producir una cloropirimidina **3-C**. Una mezcla de una cloropirimidina **3-C**, aproximadamente uno a cinco equivalentes de una base inorgánica tal como, pero sin limitarse a un carbonato de sodio, potasio o cesio, aproximadamente uno a cinco equivalentes de un ácido *cis*- o *trans*-aril- o -heteroarilvinilborónico opcionalmente sustituido **3-D**, aproximadamente 0,01 a 1 equivalentes de un catalizador de paladio tal como, pero sin limitarse a tetrakis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a tolueno o tetrahidrofurano de aproximadamente 20 °C a 150 °C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas proporciona una vinilpirimidina **3-E**. La vinilpirimidina **3-E** puede ser *cis* o *trans* dependiendo de que se emplee el isómero *cis* o *trans*, respectivamente, del ácido aril- o heteroarilborónico en la reacción.

Esquema 4



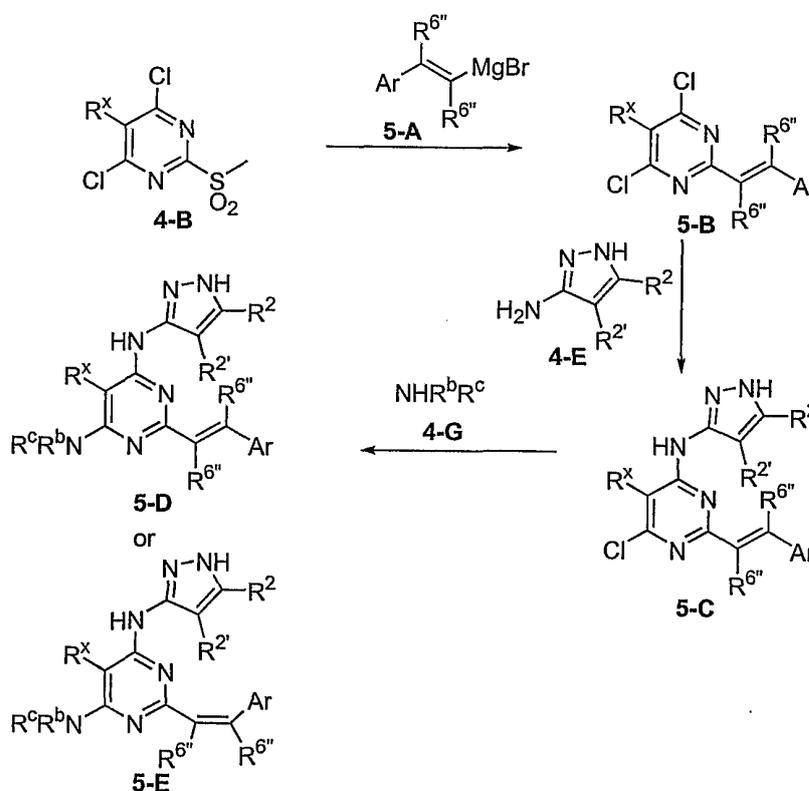
En otro aspecto de la invención, las realizaciones preferidas **4-H** se preparan como se muestra en el esquema 4, en

el que los sustituyentes variables son como se describió anteriormente y cuyos ejemplos se indican en la tabla 1. Una tiometilpirimidina **4-A** en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a diclorometano, se trata con aproximadamente dos a 10 equivalentes de un agente oxidante tal como, pero sin limitarse a 3-clorobenzoilperóxido (mCPBA) de aproximadamente 0 °C a 30 °C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas para producir una sulfonilpirimidina **4-B**. Una sulfonilpirimidina **4-B** en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a tetrahidrofurano, se trata con aproximadamente uno a cinco equivalentes de un haluro de aril- o heteroarilacetililmagnesio opcionalmente sustituido **4-C** de aproximadamente -50 °C a 30 °C durante aproximadamente una a 24 horas para producir una propargilpirimidina **4-D**. Una propargilpirimidina **4-D** en un disolvente adecuado, tal como, pero sin limitarse a dimetilacetamida, se trata con aproximadamente uno a dos equivalentes de un aminopirazol **4-E**, de uno a cinco equivalentes de yoduro de sodio, y aproximadamente uno a cinco equivalentes de una base orgánica terciaria tal como, pero sin limitarse a diisopropiletilamina de aproximadamente 0 °C a 140 °C durante aproximadamente una a 24 horas para producir una monocloropirimidina **4-F**. Una monocloropirimidina **4-F** en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a dioxano, se trata con uno a cinco equivalentes de una amina primaria o secundaria **4-G**, aproximadamente 0,01 a un equivalente de 4-dimetilaminopiridina, y aproximadamente uno a cinco equivalentes de una base orgánica terciaria, tal como, pero sin limitarse a diisopropiletilamina, de aproximadamente 20 °C a 110 °C durante aproximadamente una a 24 horas para producir una aminopirimidina **4-H**.

En otro aspecto de esta invención, las realizaciones preferidas **4-J** se preparan como se muestra en el esquema 4, en el que una aminopirimidina **4-H** en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a tetrahidrofurano, se trata con aproximadamente 0,8 a 1,1 equivalentes de hidruro de litio y aluminio de aproximadamente -10 °C a 30 °C durante aproximadamente una a 24 horas para producir una *trans*-estirilpirimidina **4-J**.

En otro aspecto de esta invención, las realizaciones preferidas **4-K** se preparan como se muestra en el esquema 4, en el que una aminopirimidina **4-H** en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a acetato de etilo o metanol, se trata con aproximadamente 0,1 a 1 equivalente en peso de catalizador de Lindlar, aproximadamente 0,1 a 2 equivalentes en peso de quinolina e hidrógeno gaseoso a aproximadamente una atmósfera para producir una *cis*-estirilpirimidina **4-K**.

Esquema 5

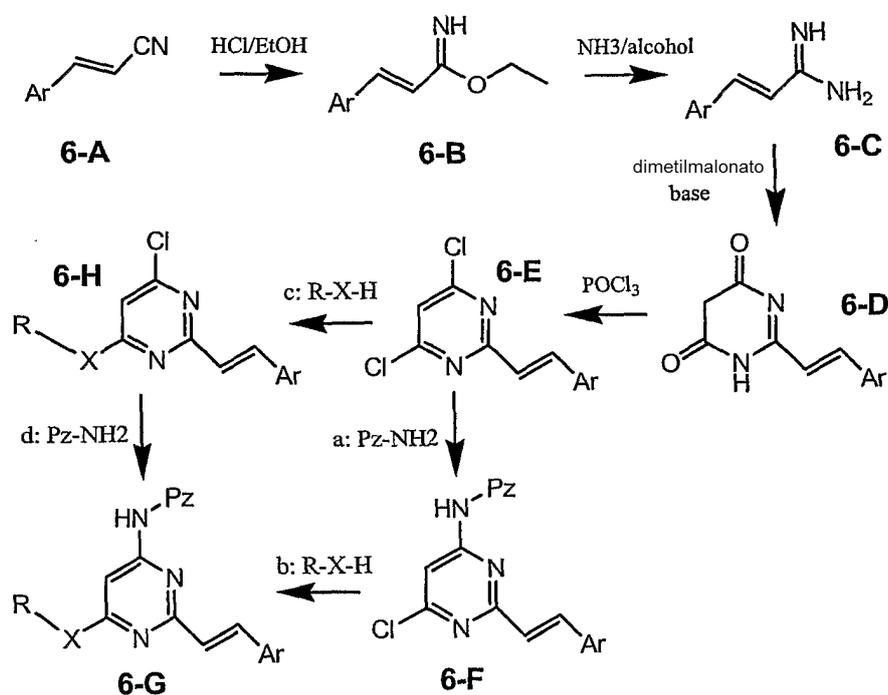


En otro aspecto de la invención, las realizaciones preferidas **5-D** y **5-E** se preparan como se muestra en el esquema 5, en el que los sustituyentes variables son como se describió anteriormente y cuyos ejemplos se indican en la tabla 1. Una sulfonilpirimidina **4-B** en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a tetrahidrofurano, se trata con aproximadamente uno a dos equivalentes de un haluro de *cis*- o *trans*-2-aryl- o -heteroarilvinilmagnesio **5-A** de aproximadamente -50 °C a 30 °C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas para producir una dicloropirimidina **5-B**. Una dicloropirimidina **5-B** en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a

5 dimetilacetamida, se trata con aproximadamente uno a dos equivalentes de un aminopirazol **4-E**, aproximadamente uno a cinco equivalentes de yoduro de sodio y aproximadamente uno a cinco equivalentes de una base orgánica terciaria, tal como, pero sin limitarse a diisopropiletilamina de aproximadamente 20 °C a 140 °C durante aproximadamente una a 24 horas para producir una monocloropirimidina **5-C**. Una monocloropirimidina **5-C** en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a dioxano, se trata con aproximadamente uno a cinco equivalentes de una amina primaria o secundaria **4-G**, de 0,05 a 1 equivalente de 4-dimetilaminopiridina, y aproximadamente uno a cinco equivalentes de una base orgánica terciaria tal como, pero sin limitarse a diisopropiletilamina de aproximadamente 20 °C a 110 °C durante aproximadamente una a 72 horas para producir una esterilpirimidina **5-D** o **5-E** dependiendo de que se emplee el isómero *cis* o *trans*, respectivamente, del haluro de vinilmagnesio **5-A** en la secuencia de reacción.

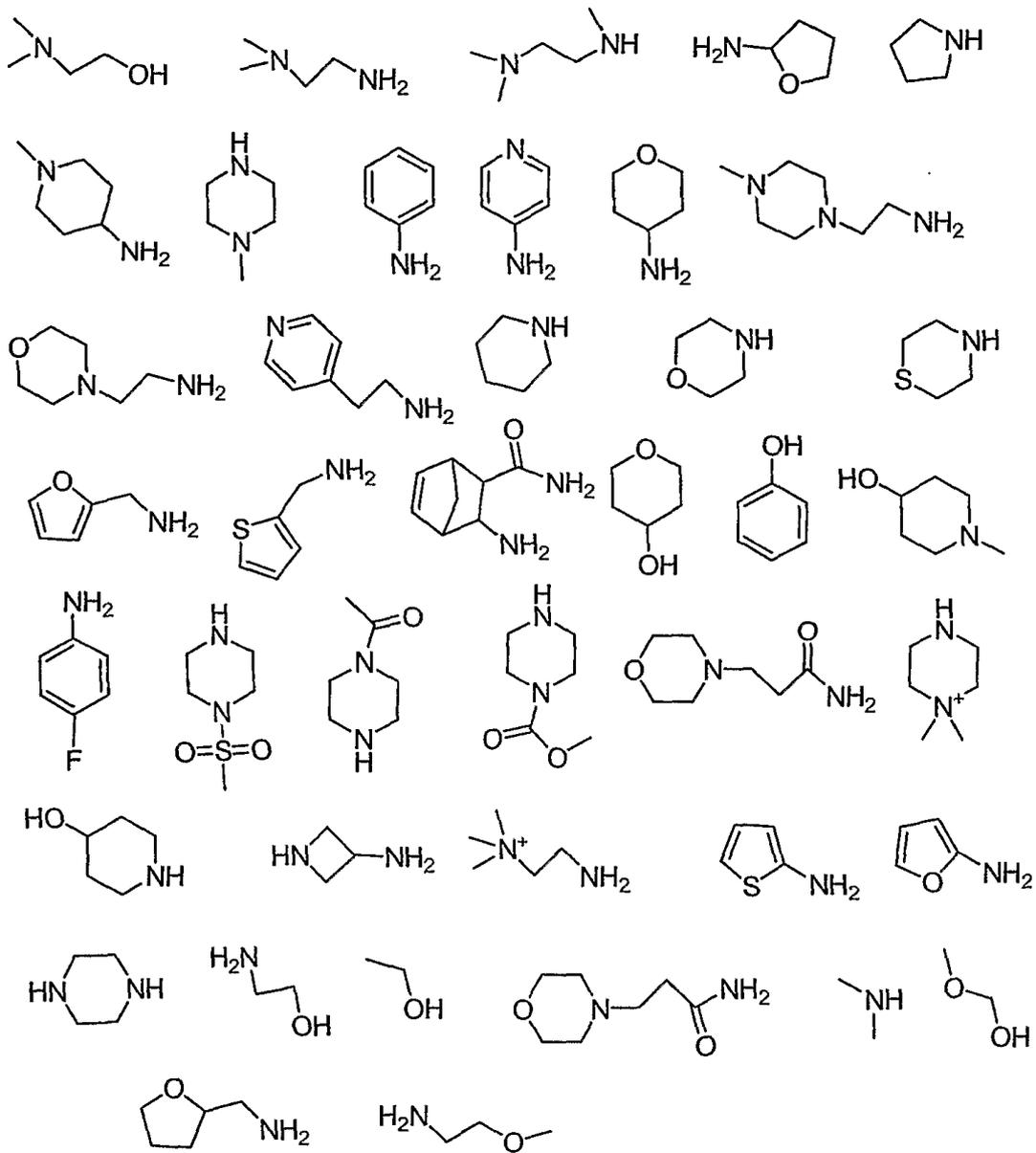
Esquema 6

En otro aspecto de esta invención, las realizaciones preferidas **6-G** se preparan como se muestra en el esquema 6, en el que los sustituyentes variables son como se describió anteriormente y cuyos ejemplos se indican en las figuras adjuntas. En la tabla 1 se indican ejemplos seleccionados de **6-G**.

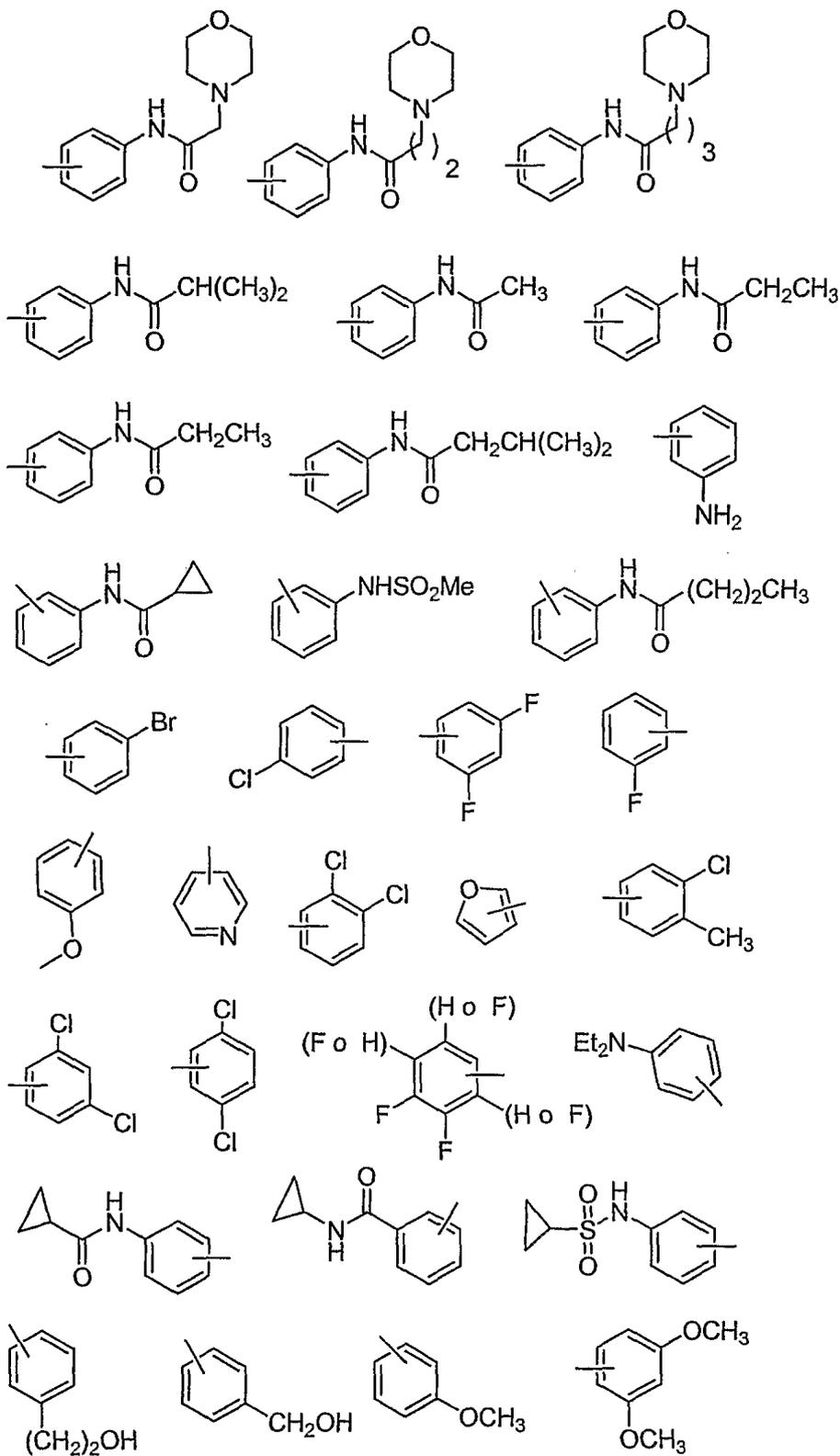


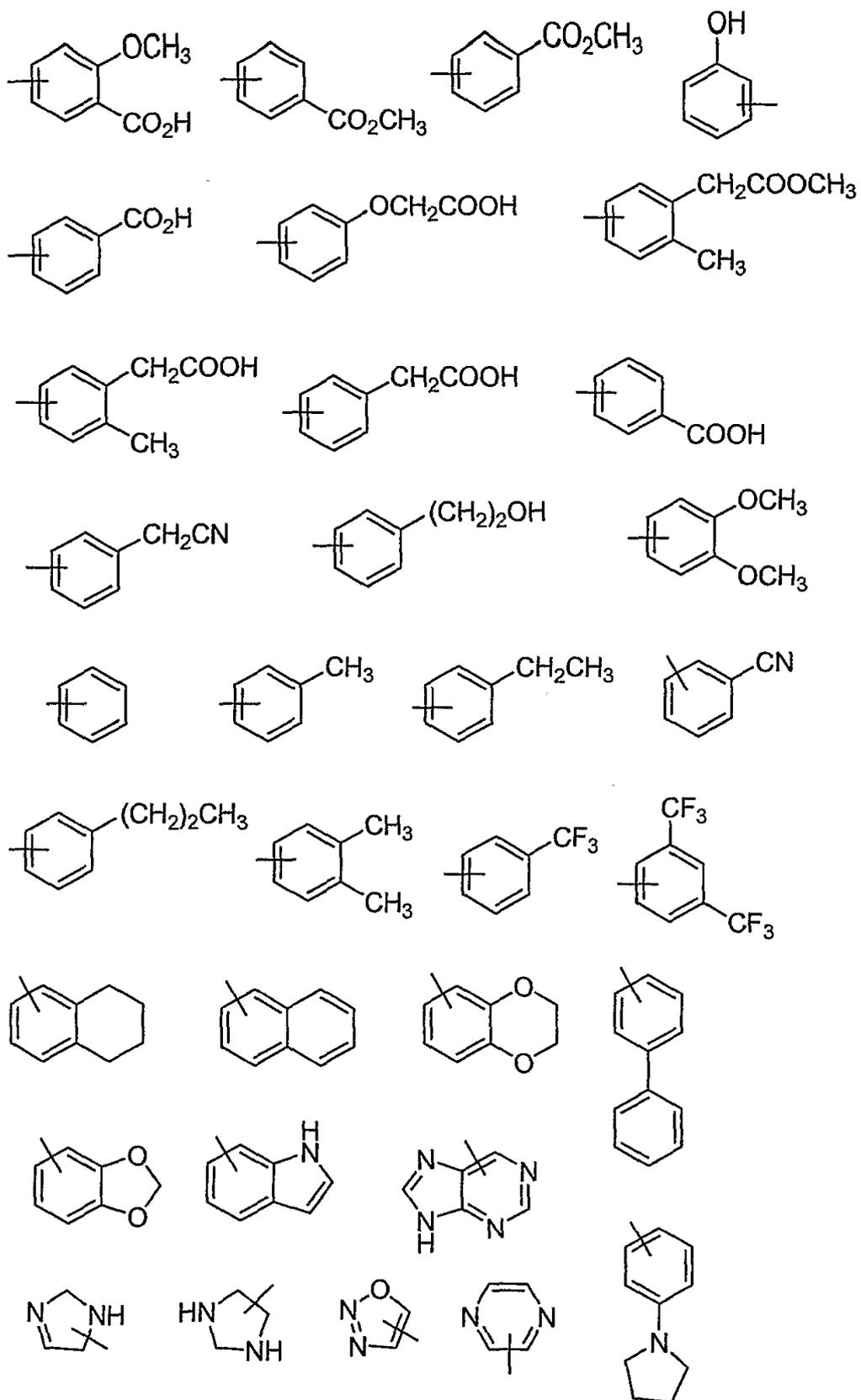
15

En el esquema 6, R-X-H puede seleccionarse, por ejemplo, de las siguientes estructuras:



El resto denominado "Ar" en el esquema 6 puede seleccionarse, por ejemplo, de las siguientes estructuras, en las que la línea trazada a través del costado del sustituyente indica que el sustituyente "Ar" puede unirse al conector alqueno o al conector alquino en cualquier átomo del anillo en el que esté disponible un hidrógeno para la sustitución.





El producto **6-G** del esquema 6 puede producirse mediante la selección de un nitrilo con un sustituyente Ar- descrito anteriormente o seleccionarse de los ejemplos mostrados en la anterior figura. Estos nitrilos están disponibles en el mercado o pueden producirse mediante reacciones conocidas por los expertos en la técnica que incluyen, por ejemplo, convertir el aldehído apropiado en el acrilonitrilo utilizando, por ejemplo, pero sin limitarse a una reacción de Wittig o reacciones relacionadas, tales como la reacción de olefinación de Peterson. En general, el producto deseado también se preparará seleccionando un Pz-NH₂ apropiado, elegido, por ejemplo, basándose en las anteriores descripciones o seleccionado de la anterior figura que muestra los ejemplos de Pz-NH₂, y seleccionando un R-X-H, elegido, por ejemplo, basándose en las anteriores descripciones o seleccionado de la anterior figura que muestra los ejemplos de R-X-H. En la tabla 1 se indican ejemplos de algunos productos posibles. La presente invención también incluyen moléculas de **6-G** para las cuales los reactivos para ambas reacciones de acoplamiento mostradas en el esquema 6 se eligen de Pz-NH₂.

Un nitrilo **6-A** ArCR^{6"}=CR^{6"}-CN o Ar-CC-CN se disuelve normalmente entre 1 y 100 volúmenes de un disolvente, por ejemplo, una mezcla de tolueno anhidro y etanol absoluto. La disolución se enfría normalmente hasta entre 0 °C y -70 °C y se burbujea HCl gaseoso seco durante entre 1 y 24 horas, tras lo cual la reacción se tapa y se agita durante entre 1 y 72 horas a una temperatura normalmente entre -20 °C y la temperatura ambiente. El tratamiento de la mezcla de reacción proporciona el imidato de O-etilo **6-B** o el análogo de alquinilo que puede aislarse como la sal HCl. El **6-B** o el análogo de alquinilo se disuelve en un disolvente que incluye, por ejemplo, pero sin limitarse a etanol, y se enfría normalmente hasta entre la temperatura ambiente y -20 °C, y se añade una disolución de amoniaco seco en un alcohol, por ejemplo, metanol o etanol, o una mezcla. La disolución de amoniaco seco puede adquirirse en el mercado o prepararse en el momento burbujeando amoniaco gaseoso a través de un disolvente apropiado. La mezcla se agita a una temperatura en general entre 0 °C y 50 °C normalmente durante 1 y 24 horas. La mezcla se trata para proporcionar **6-C** o el análogo de alquinilo.

El **6-C** o el análogo de alquilo se disuelve en 1 a 10 equivalentes en peso de un disolvente que incluye, pero no se limita a metanol. Se añade un derivado de éster malónico que incluye, pero no se limita a malonato de dimetilo (en general de 0,75 a 5 equivalentes molares) a la disolución normalmente a una temperatura de entre 0 °C y 50 °C. La mezcla se enfría normalmente hasta desde -20° C a la temperatura ambiente, y se añade lentamente una base que incluye, por ejemplo, pero sin limitarse a NaOCH₃ (normalmente de 2 a 10 equivalentes) en general a lo largo de entre 1 y 120 minutos. La disolución resultante se calienta hasta una temperatura apropiada para el disolvente elegido y se calienta o se somete a reflujo generalmente durante 1 y 24 horas. El tratamiento proporciona **6-D** o el análogo de alquinilo.

El **6-D** o el análogo de alquinilo se añade lentamente en porciones a un exceso de un reactivo de cloración que incluye, pero no se limita a POCl₃. Los expertos en la técnica pueden emplear opcionalmente el agente clorante, por ejemplo, POCl₃, como disolvente así como reactante, o pueden utilizar el agente clorante como reactante y puede seleccionarse opcionalmente un disolvente que incluye, por ejemplo, pero sin limitarse a acetonitrilo. Los expertos en la técnica pueden utilizar una base que incluye, por ejemplo, pero sin limitarse a base de Hunig (diisopropiletilamina) u otras bases de aminas para mejorar la eficacia de la reacción. La mezcla en general se agita durante 1-24 horas generalmente entre 75 °C y 130 °C. La mezcla de reacción se trata y se purifica para producir **6-E** o el análogo de alquinilo.

El **6-E** o el análogo de alquinilo después se acopla a los sustituyentes deseados. Tal como se ilustra en el esquema, si los sustituyentes elegidos son, por ejemplo, un Pz-NH₂ y un R-X-H elegidos de las figuras adjuntas, el Pz-NH₂ puede acoplarse primero, seguido de R-X-H procediendo a través de **6-F**, o el R-X-H puede acoplarse primero, seguido de Pz-NH₂ procediendo a través de **6-H**. Si el producto deseado tiene dos sustituyentes seleccionados de Pz-NH₂ se emplean las condiciones de reacción apropiadas según se describe a continuación.

Para acoplar Pz-NH₂, a una disolución de **6-E** o **6-H** o el análogo de alquinilo en un disolvente que incluye, por ejemplo, pero no se limita a DMA anhidro (generalmente de 1 a 100 equivalente) se le añaden normalmente entre 0,5 y 5 equivalentes de un aminopirazol que puede elegirse de las descripciones en esta invención, y opcionalmente un reactivo que incluye, por ejemplo, NaI o un catalizador, y también opcionalmente una base que incluye, pero no se limita a DIPEA. La mezcla se agita a una temperatura generalmente de 50 °C a 90 °C durante normalmente entre 2 y 36 horas. El tratamiento y la purificación producen **6-F** o **6-G**, respectivamente, o el análogo de alquinilo.

Para acoplar R-X-H, el **6-E** o **6-F** o el análogo de alquinilo se disuelve en el R-X-H deseado y se calienta generalmente entre 50 °C a 110 °C generalmente durante desde 0,25 a 12 horas. Opcionalmente puede elegirse un disolvente que incluye, pero no se limita a DMA anhidro y también puede elegirse opcionalmente una base que incluye, pero no se limita a DIPEA o TEA, y también opcionalmente un reactivo que incluye, pero no se limita a NaI o un catalizador para facilitar la reacción. El tratamiento y la purificación proporcionan el compuesto diana **6-H** o **6-G**, respectivamente, o el análogo de alquinilo.

Pueden utilizarse métodos de acoplamiento alternativos a los mostrados en el esquema 6 para aumentar la eficacia o la selectividad de la reacción para ciertos RXH, por ejemplo, la adición de una base que incluye, pero no se limita a TEA o DIPEA, y también, por ejemplo, la sustitución de uno o ambos átomos de cloro por yodo o bromo, y también, por ejemplo, el uso de catalizadores que incluyen, pero no se limitan a catalizadores de metales pesados, tales como complejos de paladio o Cu(I). Estas estrategias son muy conocidas por los expertos en la técnica y se indican,

- por ejemplo, en publicaciones tales como Gomtsyan *et al.* (J. Med. Chem., 2002, 45, 3639) y el documento 5.453.414, que se incorporan en la presente como referencia en su totalidad. Pueden realizarse otras modificaciones utilizando reacciones de acoplamiento que incluyen, pero no se limitan a Suzuki, Stille, Grignard, y Buchwald, tal como conocen los expertos en la técnica. Opcionalmente, pueden añadirse grupos de protección adecuados y después retirarse para facilitar la reacción, tal como conocen los expertos en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de otras reacciones de acoplamiento en la bibliografía, que incluye "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis" (L. Kurti y B. Czako, Elsevier Academic Press, Nueva York, N.Y., 2005). Pueden encontrarse ejemplos de grupos de protección en la bibliografía, que incluye "Protective Groups in Organic Synthesis-Third Edition" (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York, N.Y., 1999).
- 10 La presente invención se entenderá con más facilidad haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan como ilustración y no pretenden limitar la presente invención.

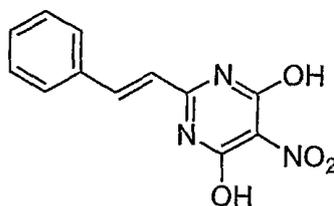
Ejemplos

En los ejemplos se emplean las siguientes abreviaturas:

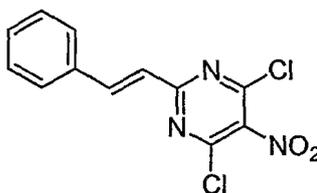
- ATP: adenosina trifosfato
- 15 Brij-35: polioxietilenglicol dodecil éter
- °C: grados Celsius
- DMEM: medio de Eagle modificado de Dulbecco
- DMSO: dimetilsulfóxido
- DTT: ditioneitol
- 20 g: gramo
- HEPES: ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etansulfónico
- HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
- Valor CI_{50} : concentración de un inhibidor que provoca una reducción del 50% en una actividad medida
- mg: miligramo
- 25 ml: mililitro
- mmol: milimol
- MS: espectro de masas
- m/z : proporción de masa a carga
- Pz: sistema de anillo pirazol opcionalmente modificado o sustituido o condensado
- 30 Rf: proporción al frente (proporción de la distancia recorrida por una sustancia/distancia recorrida por el disolvente)
- SRB: sulforrodamina-B
- TCA: ácido trifluoroacético
- THF: tetrahidrofurano
- TLC: cromatografía en capa fina
- 35 a: ancho
- s: singulete
- d: doblete
- t: triplete
- q: cuadruplete
- 40 dd: doblete de dobletes
- J: constante de acoplamiento

Ejemplo 1: 2-metil-5-nitropirimidin-4,6-diol

5 Se disolvió 4,6-dihidroxi-2-metilpirimidina en polvo (9 g, 71 mmol) en ácido trifluoroacético (54 ml). La mezcla de reacción se enfrió en agua helada a medida que se añadía gota a gota ácido nítrico (4,3 ml) a lo largo de un periodo de 30 minutos. Durante la adición la temperatura interna se mantuvo por debajo de 15 °C. Después de la adición se retiró el enfriamiento y la reacción se agitó durante la noche. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío para obtener 2-metil-5-nitropirimidin-4,6-diol (5,8 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,97 (a, 2H), 2,32 (s, 3H). MS (*m/z*) 172 (M+1).

Ejemplo 2: 5-nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4,6-diol

10 Una mezcla de 2-metil-5-nitropirimidin-4,6-diol (4,7 g, 27,5 mmol) y benzaldehído (42 ml, 414 mmol) se trató con piperidina (21,3 ml, 215,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 2 hrs. La temperatura después aumentó hasta 120 °C durante 30 min. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente se añadieron secuencialmente metanol (10 ml) y éter dietílico (200 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con ácido clorhídrico acuoso al 5% para producir 5-nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4,6-diol (4,5 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,15 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz), 7,15 (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 6,81 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz). MS (*m/z*) 260 (M+1).

Ejemplo 3: 4,6-dicloro-5-nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidina

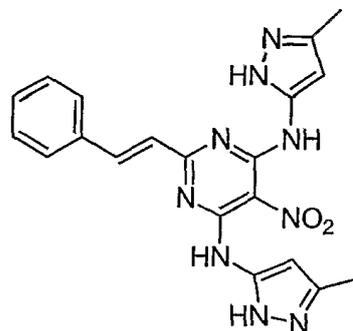
20 Se trató 5-nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4,6-diol (2,4 g, 9,63 mmol) con oxiclورو de fósforo (10 ml, 106,6 mmol), seguido de la adición gota a gota de dietilanilina (4 ml, 25,1 mmol; se observó una ligera exotermia durante la adición). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 200 °C. Después de 1,5 horas, la reacción se enfrió y después se vertió en hielo triturado con agitación. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir 4,6-dicloro-5-nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidina (1,6 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,15 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz), 7,89 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,37 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz). MS (*m/z*) 296 (M+1).

25

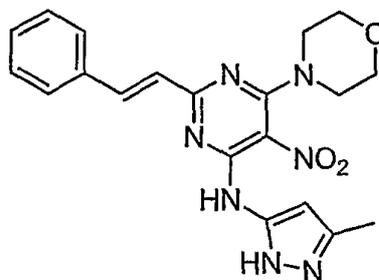
Ejemplo 4: 6-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina

5 A una disolución de 4,6-dicloro-5-nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidina (200 mg, 0,676 mmol) en THF (5 ml) se le añadió trietilamina (204 mg, 2,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota 3-amino-5-metilpirazol (66 mg, 0,68 mmol) en THF (3 ml) a la mezcla de reacción. Después de 1 hora se añadió *N*-metilpiperazina (74 mg, 0,74 mmol) en THF (3 ml) a la mezcla de reacción gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la adición de agua (10 ml). Después de agitar durante 15 minutos se añadió acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con cloroformo y hexano para obtener 6-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina (80 mg). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,35 (a, 1H), 10,52 (a, 1H), 7,95 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7,83 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 7,5 (m, 3H), 7,11 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,8 (s, 1H), 3,65 (a, 4H), 2,5 (a, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MS (m/z) 421 (M+1).

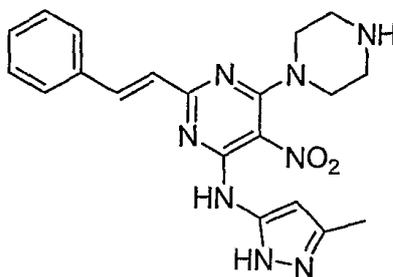
Los ejemplos 5 a 9 se prepararon de la misma manera que el ejemplo 4 sustituyendo la *N*-metilpiperazina por la amina apropiada.

15 Ejemplo 5: *N,N'*-bis(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4,6-diamina

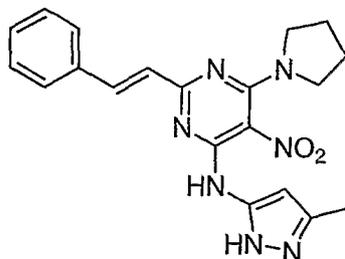
20 Sustituyendo la *N*-metilpiperazina por 3-amino-5-metilpirazol se obtuvo *N,N'*-bis(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4,6-diamina con un rendimiento de 44%. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,41 (a, 2H), 11,35 (a, 2H), 7,92 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7,79 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,76 (m, 3H), 7,16 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,80 (s, 2H), 2,31 (s, 6H). MS (m/z) 418 (M+1).

Ejemplo 6: *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(morfolin-4-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina

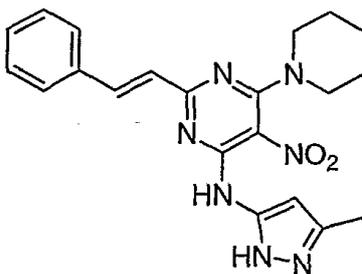
25 Sustituyendo la *N*-metilpiperazina por morfolina se obtuvo *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(morfolin-4-il)-5-nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina con un rendimiento de 15% después de una cromatografía HPLC preparativa. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10,56 (a, 1H), 7,88 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7,65 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 7,40 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,38 (s, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS (m/z) 408 (M+1).

Ejemplo 7: *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(piperazin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina

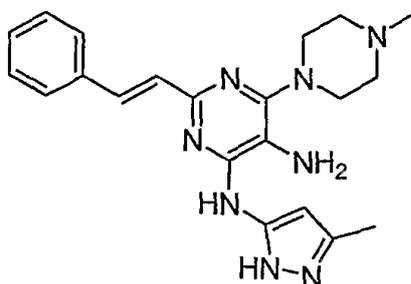
Sustituyendo la *N*-metilpiperazina por piperazina se obtuvo *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(piperazin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina con un rendimiento de 17% yield después de una HPLC preparativa. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10,58 (a, 1H), 7,87 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7,62 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 6,96 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,37 (s, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). MS (m/z) 407 (M+1).

Ejemplo 8: *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(piperidin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina

Sustituyendo la *N*-metilpiperazina por piperidina se obtuvo *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(piperidin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina con un rendimiento de 16% después de una HPLC preparativa. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10,58 (a, 1H), 7,87 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7,62 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 6,95 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,35 (s, 1H), 3,58 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,4-1,9 (m, 6H). MS (m/z) 406 (M+1).

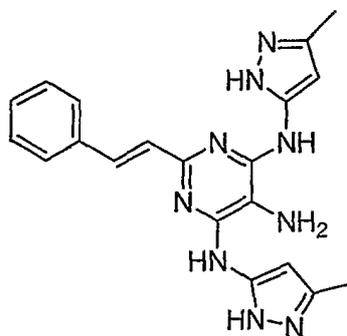
Ejemplo 9: *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(pirrolidin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina

Sustituyendo la *N*-metilpiperazina por pirrolidina se obtuvo *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(pirrolidin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina con un rendimiento de 14% después de una cromatografía preparativa. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10,5 (a, 1H), 7,9 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7,65 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,29 (s, 1H), 2,5-3,5 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,02 (m, 4H). MS (m/z) 392 (M+1).

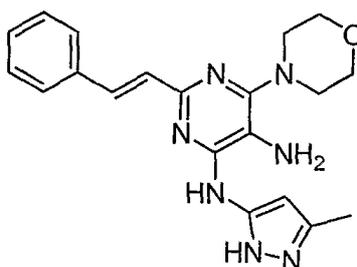
Ejemplo 10: 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina

Una disolución de cloruro de estaño(II) dihidrato (600 mg, 4,43 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (1 ml, 9,04 mmol) se enfrió por debajo de 10 °C. Una disolución de 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina (ejemplo 4, 400 mg, 0,95 mmol) en metanol (20 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente y después se calentó hasta 60 °C durante 3 horas. El avance de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se redujo hasta un tercio del volumen original al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se añadió NaOH 1 N (20 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo después se trituró con acetato de etilo y hexano para producir 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina como un sólido de color amarillo (200 mg). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,94 (a, 1H), 7,70 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 7,59 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 6,36 (a, 1H), 3,44 (a, 2H), 3,3 (a, 4H), 2,59 (a, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). MS (*m/z*) 391 (M+1).

Los ejemplos 11 a 15 se prepararon de la misma manera que el ejemplo 10 a partir del material de partida apropiado.

Ejemplo 11: N,N'-bis(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5,6-triamina

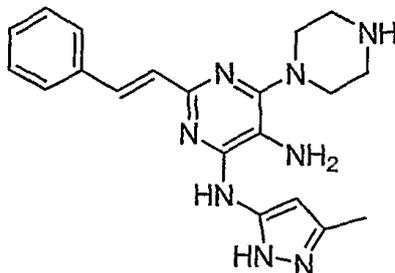
A partir del ejemplo 5, N,N'-bis(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,6-diamina, se obtuvo N,N'-bis(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5,6-triamina con un rendimiento de 43%. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,86 (a, 2H), 8,41 (a, 2H), 7,2-7,8 (m, 6H), 7,0-7,1 (a, 1H), 6,5 (a, 1H), 2,11 (s, 6H). MS (*m/z*) 388 (M+1).

Ejemplo 12: N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(morfolin-4-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina

A partir del ejemplo 6, N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(morfolin-4-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina, se obtuvo N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(morfolin-4-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina con un rendimiento de 21% después de una HPLC preparativa. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,35 (a, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 6,74

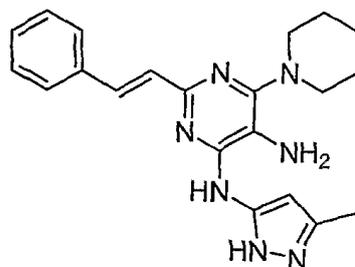
(d, 1H, $J = 16$ Hz), 5,82 (s, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 2,17 (s, 3H). MS (m/z) 378 (M+1).

Ejemplo 13: *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(piperazin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina



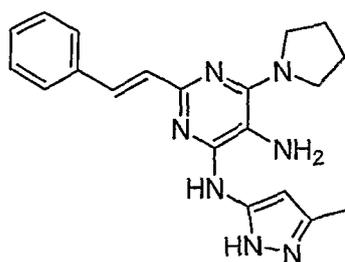
5 A partir del ejemplo 7, *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(piperazin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina, se obtuvo *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(piperazin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina con un rendimiento de 17% después de una HPLC preparativa. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 11,3 (a, 1H), 7,31-7,63 (m, 6H), 6,82 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 5,85 (s, 1H), 3,28 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,65 (m, 4H). MS (m/z) 377 (M+1).

Ejemplo 14: *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(piperidin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina

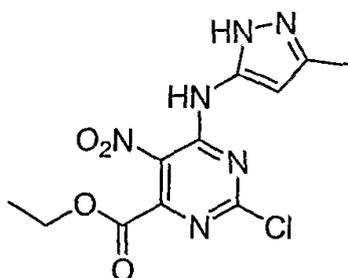


10 A partir del ejemplo 8, *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(piperidin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina, se obtuvo *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(piperidin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina con un rendimiento de 18%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7,62 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,39 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,32 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,3 (s, 1H), 3,29 (a, 2H), 3,22 (a, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,4-1,9 (m, 6H). MS (m/z) 376 (M+1).

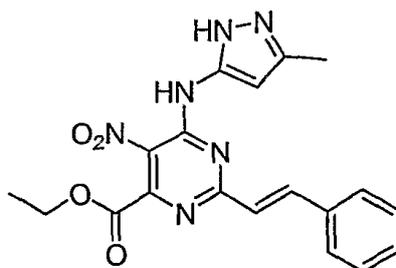
Ejemplo 15: *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(pirrolidin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina



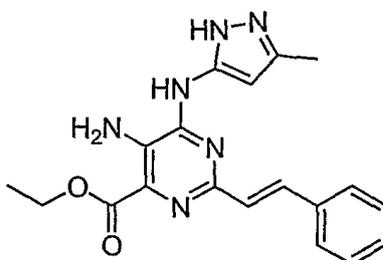
15
20 A partir del ejemplo 9, *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(pirrolidin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina, se obtuvo *N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(pirrolidin-1-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina con un rendimiento de 20%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (a, 1H), 7,71 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7,59 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,39 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,29 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 5,95 (s, 1H), 3,73 (m, 4H), 2,67 (a, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,97 (m, 4H). MS (m/z) 362 (M+1).

Ejemplo 16: 2-cloro-6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-5-nitropirimidin-4-carboxilato de alilo

A una disolución de 2,6-dicloro-5-nitropirimidin-4-carboxilato de etilo disponible en el mercado (Matrix Scientific, 1,00 g, 3,76 mmol, 1,0 equiv.) y 2,6-lutidina (0,65 ml, 5,60 mmol, 1,5 equiv.) en 1,4-dioxano anhidro (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de 5-metil-3-aminopirazol (0,38 g, 3,95 mmol, 1,05 equiv.) en 1,4-dioxano anhidro (5 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 N (50 ml x 3) y salmuera (50 ml x 1), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró hasta la sequedad para producir un sólido de color marrón claro como ejemplo 16 (1,16 g, 95%): R_f 0,55 (acetato de etilo al 60%/hexano); MS *m/z* 327, calc. 327 (C₁₁H₁₁ClN₆O₄+H).

Ejemplo 17: 6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-5-nitro-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-carboxilato de etilo

A un recipiente de vidrio que contiene el ejemplo 16 (100 mg, 0,31 mmol, 1,0 equiv.), carbonato de potasio anhidro (64 mg, 0,46 mmol, 1,5 equiv.), ácido *trans*-2-fenilvinilborónico (69 mg, 0,46 mmol, 1,5 equiv.), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (18 mg, 0,015 mmol, 0,05 equiv.) se le añadió tolueno anhidro (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 2-3 minutos. La suspensión después se calentó con agitación rápida a 70 °C durante 8 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos reunidos se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de resolución rápida de gel de sílice con acetato de etilo al 0-50%/hexano para producir el ejemplo 17 como un sólido de color naranja (62 mg, 51%): R_f 0,40 (acetato de etilo al 60%/hexano); MS *m/z* 395, calc. 395 (C₁₉H₁₈N₆O₄+H).

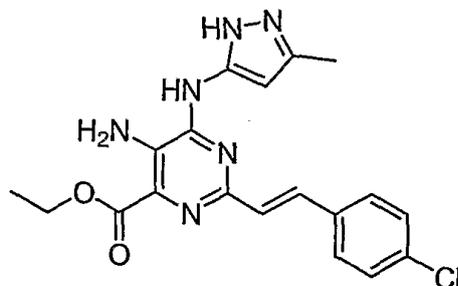
Ejemplo 18: 5-amino-6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-carboxilato de etilo

A una disolución del ejemplo 16 (0,40 g, 1,02 mmol, 1 equiv.) en dimetilsulfóxido (5 ml) y acetonitrilo (20 ml) se le añadió polvo de cinc (0,66 g, 10,09 mmol, 10 equiv.), seguido de la adición de formiato de amonio (0,63 g, 10,00 mmol, 10 equiv.). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se retiró mediante filtración con un lecho corto de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el producto bruto que se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando metanol al 5% en cloroformo, produciendo el ejemplo 18 como un sólido de color amarillo (70 mg, 19%): R_f 0,55 (metanol al 10%/diclorometano); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,19 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 12H), 7,53 (d, *J* = 15,9 Hz,

1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,04 (s a, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,3 8 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H); MS m/z 365, calc. 365 ($C_{19}H_{20}N_6O_2+H$).

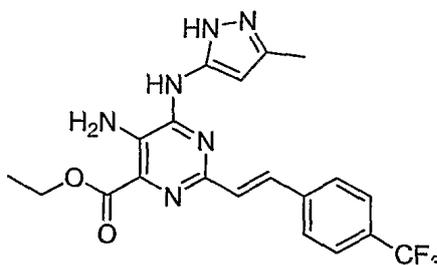
Los ejemplos 19 a 23 se prepararon de la misma manera que el ejemplo 17 comenzando a partir del ejemplo 16 y sustituyendo el ácido *trans*-2-fenilvinilborónico por el ácido vinilborónico adecuado en la secuencia sintética.

5 **Ejemplo 19: 5-amino-2-[(*E*)-2-(4-clorofenil)vinil]-6-[(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-carboxilato de etilo**



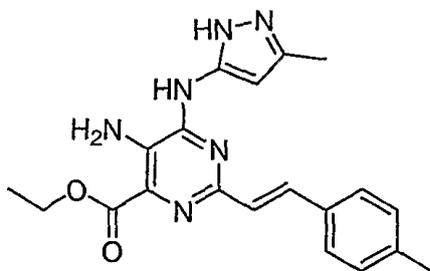
10 Sustituyendo el ácido *trans*-2-fenilvinilborónico por el ácido *trans*-2-(4-clorofenil)vinilborónico se obtuvo un sólido de color amarillo claro (14 mg): RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,12 (s a, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,34 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS m/z 399, calc. 399 ($C_{19}H_{19}ClN_6O_2+H$).

Ejemplo 20: 5-amino-6-[(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-2-[(*E*)-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil]pirimidin-4-carboxilato de etilo



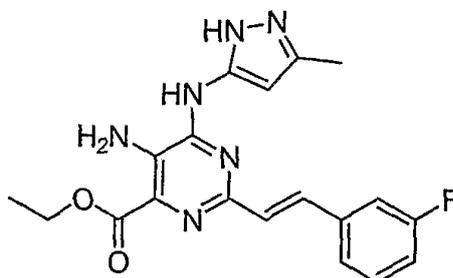
15 Sustituyendo el ácido *trans*-2-fenilvinilborónico por el ácido *trans*-2-(4-(trifluorometil)fenil)vinilborónico se obtuvo un sólido de color amarillo claro (60 mg): RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,20 (s a, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 4,40 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,37 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); MS m/z 433, calc. 433 ($C_{20}H_{19}F_3N_6O_2+H$).

20 **Ejemplo 21: 5-amino-2-[(*E*)-2-(4-metilfenil)vinil]-6-[(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-carboxilato de etilo**



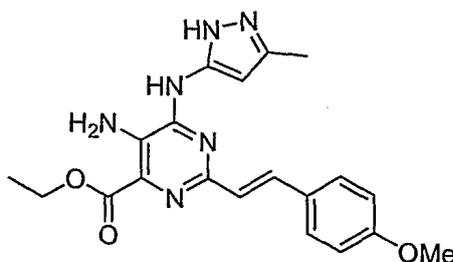
25 Sustituyendo el ácido *trans*-2-fenilvinilborónico por el ácido *trans*-2-(4-metilfenil)vinilborónico se obtuvo un sólido de color amarillo claro (22 mg): RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,13 (s a, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,02-7,00 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS m/z 379, calc. 379 ($C_{20}H_{22}N_6O_2+H$).

Ejemplo 22: 5-amino-2-[(E)-2-(3-fluorofenil)vinil]-6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-carboxilato de etilo



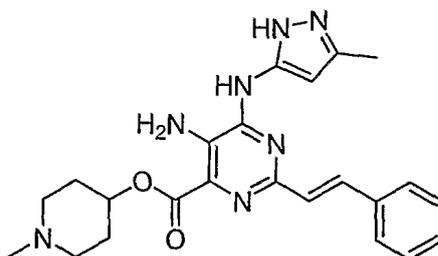
5 Sustituyendo el ácido *trans*-2-fenilvinilborónico por el ácido *trans*-2-(3-fluorofenil)vinilborónico se obtuvo un sólido de color amarillo claro (13 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (s a, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,56-7,38 (m, 4H), 7,14-7,04 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 4,33 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS m/z 383, calc. 383 ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2+\text{H}$).

Ejemplo 23: 5-amino-2-[(E)-2-(4-metoxifenil)vinil]-6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-carboxilato de etilo



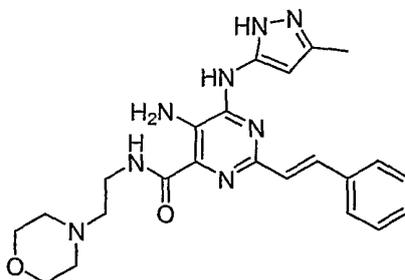
10 Sustituyendo el ácido *trans*-2-fenilvinilborónico por el ácido *trans*-2-(4-metoxifenil)vinilborónico se obtuvo un sólido de color amarillo claro (76 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,48 (s a, 4H), 4,42 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS m/z 395, calc. 395 ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}$).

15 **Ejemplo 24: 5-amino-6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-carboxilato de 1-metilpiperidin-4-ilo**

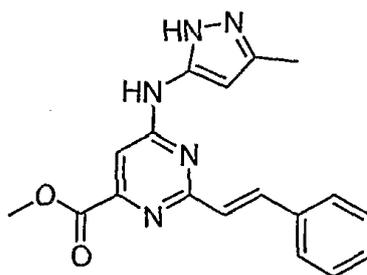


20 Una mezcla del ejemplo 18 (4,5 g, 12,3 mmol, 1 equiv.) y 4-hidroxi-N-metilpiperidina (40 ml) se añadió lentamente a isopropóxido de titanio (1 ml). La reacción se calentó a reflujo durante la noche. El exceso de alcohol se eliminó mediante destilación y el sólido resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando metanol al 3% en diclorometano para producir el ejemplo 24 como un sólido de color amarillo (1,55 g, 29%): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 3H), 7,05-6,98 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 4,88 (m, 1H), 2,73-2,49 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (m, 5H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H); MS m/z 434, calc. 434 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2+\text{H}$).

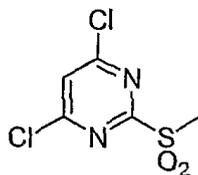
25

Ejemplo 25: N-(2-morfolin-4-iletíl)-5-amino-6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-carboxamida

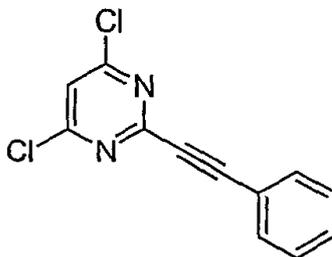
5 A una mezcla del ejemplo 18 (2,5 g, 6,9 mmol, 1 equiv.) en diclorometano seco y 2-morfolin-4-iletilamina (1,8 g, 13,7 mmol, 2 equiv.) a 0 °C se le añadió trimetilaluminio (28 ml, 54,8 mmol, 8 equiv.) gota a gota en aproximadamente una hora. La reacción se llevó a la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas más. La reacción se extinguió cuidadosamente con ácido clorhídrico 1,5 N (20 ml). El sólido resultante se recogió y se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando metanol al 4% en diclorometano para producir el ejemplo 25 como un sólido de color amarillo claro (1,1 g, 36%): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,08 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 3H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,02 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,61-3,59 (m, 4H), 3,41-3,38 (m, 2H), 2,53-2,49 (m, 6H), 2,29 (s, 3H); MS *m/z* 449, calc. 449 (C₂₃H₂₈N₈O₂+H).

Ejemplo 26: 6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-carboxilato de metilo

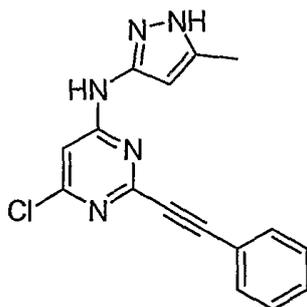
15 Sustituyendo el 2,6-dicloro-5-nitropirimidin-4-carboxilato de etilo disponible en el mercado por 2,4-dicloropirimidin-6-carboxilato de metilo en la secuencia de reacción utilizada para producir el ejemplo 17 se obtuvo el ejemplo 26 como un sólido de color amarillo claro (30 mg): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s a, 1H), 7,85 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,33-7,48 (m, 4H), 7,19 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,40 (s a, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); MS *m/z* 336, calc. 336 (C₁₈H₁₇N₅O₂+H).

Ejemplo 27: 4,6-dicloro-2-(metilsulfonil)pirimidina

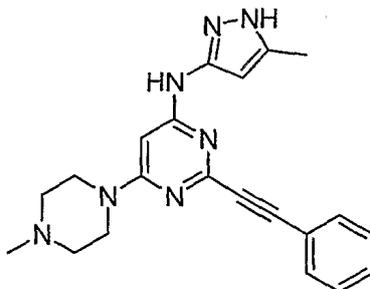
20 La 4,6-dicloro-2-metiltiopirimidina disponible en el mercado (Aldrich, 21,0 g, 107,0 mmol, 1 equiv.) se disolvió en diclorometano y se enfrió con un baño de hielo. Se añadió peróxido de 3-clorobenzoílo (60,0 g, 77% en peso, 268,0 mmol, 2,5 equiv.) en pequeñas porciones. La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se lavó con tiosulfato de sodio 1 M/bicarbonato de sodio saturado (1:1, v/v, 200 ml x 3) y bicarbonato de sodio saturado (100 ml x 3), y salmuera (100 ml x 1). La disolución orgánica se secó y se concentró a presión reducida. Después de secar a un vacío elevado durante la noche se obtuvo el ejemplo 27 como un sólido blanco: (22,0 g, 91%): R_f 0,20 (acetato de etilo al 20%/hexano); MS *m/z* 227, calc. 227 (C₅H₄Cl₂N₂O₂S+H).

Ejemplo 28: 4,6-dicloro-2-(feniletinil)pirimidina

El ejemplo 27 (4,54 g, 20,00 mmol, 1 equiv.) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) y se enfrió hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió bromuro de fenilacetililmagnesio (22,00 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 22,00 mmol, 1,1 equiv.) gota a gota con agitación vigorosa. La disolución se agitó desde $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a la temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con acetato de etilo (300 ml), y se añadió ácido clorhídrico 1 N (200 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos. La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (100 ml x 2). La disolución orgánica reunida se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida y se secó a un vacío elevado para producir el ejemplo 28 como un sólido blancuzco (5,00 g, cuantitativo): R_f 0,75 (acetato de etilo al 20%/hexano); MS m/z 249, calc. 249 ($\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_2\text{Cl}_2+\text{H}$).

Ejemplo 29: 6-cloro-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(feniletinil)pirimidin-4-amina

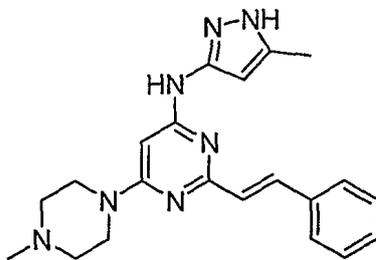
El ejemplo 28 (5,00 g, 20,00 mmol, 1 equiv.) se disolvió en dimetilacetamida anhidra (20 ml). Se añadió 5-metil-2-aminopirazol (2,14 g, 22,00 mmol, 1,1 equiv.), yoduro de sodio (3,60 g, 24,00 mmol, 1,2 equiv.), y diisopropiletilamina (4,18 ml, 24,00 mmol, 1,2 equiv.). La disolución se calentó a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (200 ml x 3), se secó y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó con una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice utilizando metanol del 0%-4% /diclorometano para producir el ejemplo 29 como un sólido amarillo (5,51 g, 89%): R_f 0,40 (metanol al 5%/diclorometano); RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,13 (s a, 1H), 10,39 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 7,7,40-7,60 (m, 4H), 5,95 (s a, 1H), 2,22 (s, 3H); MS m/z 310, calc. 310 ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_5+\text{H}$).

Ejemplo 30: 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(feniletinil)pirimidin-4-amina

El ejemplo 29 (2,80 g, 9,04 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (10 ml). Se añadió N-metilpiperazina (1,10 ml, 9,92 mmol, 1,1 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (0,055 g, 0,45 mmol, 0,05 equiv.), y diisopropiletilamina (1,89 ml, 10,85 mmol, 1,2 equiv.). La disolución se agitó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice utilizando metanol del 0%-10% /diclorometano para producir el ejemplo 30 como un sólido de color

amarillo claro (3,00 g, 89%); R_f 0,10 (metanol al 5%/diclorometano); RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,90 (s a, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,40-7,50 (m, 3H), 6,80 (s a, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,51 (s a, 4H), 2,43 (s a, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); MS m/z 374, calc. 374 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7+\text{H}$).

Ejemplo 31: 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina



5

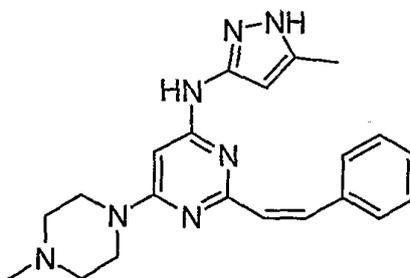
El ejemplo 30 (2,54 g, 6,80 mmol, 1 equiv.) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) y se enfrió con un baño de agua helada. Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (5,61 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 5,61 mmol, 0,83 equiv.) con agitación rápida. La disolución se agitó desde 0 °C a la temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se extinguió lentamente con metanol (5 ml). Se añadió tartrato de sodio y potasio (500 ml) a la mezcla de reacción. La suspensión resultante se agitó rápidamente a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una disolución transparente. La disolución después se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 5). Los extractos reunidos se secaron y se concentraron a presión reducida. Una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con metanol al 0%-8%/diclorometano produjo el ejemplo 31 como un sólido blancuzco (1,55 g, 61%): R_f 0,30 (metanol al 10%/diclorometano); RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,80 (s a, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,28-7,45 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,62 (s a, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,56 (s a, 4H), 2,45 (s a, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); MS m/z 376, calc. 376 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7+\text{H}$).

10

15

El ejemplo 31 también se preparó mediante el esquema 6 según se describe a continuación.

Ejemplo 32: 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(Z)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina

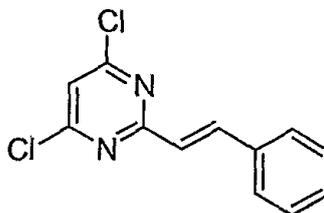


20

25

El ejemplo 30 (38 mg, 0,10 mmol) se disolvió en acetato de etilo/metanol (2:1, v/v, 1,5 ml). Se añadió quinolina (0,04 ml) y catalizador de Lindlar (20 mg). La suspensión se desgasificó con hidrógeno y se agitó rápidamente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante la noche. El catalizador se retiró mediante filtración con un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó con una cromatografía en capa fina preparativa en gel de sílice utilizando metanol al 10%/diclorometano para producir el ejemplo 32 como un sólido blancuzco (32 mg, 85%): R_f 0,45 (metanol al 10%/diclorometano); RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,78 (s a, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,15-7,30 (m, 3H), 6,77 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 6,50 (s a, 1H), 6,36 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,35-3,50 (m, 4H), 2,65-2,80 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LRMS m/z 376, calc. 376 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7+\text{H}$).

Ejemplo 33: 4,6-dicloro-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidina

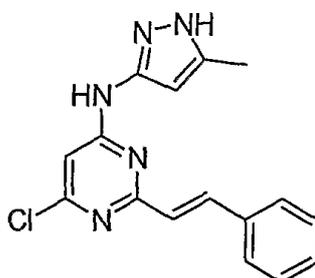


30 A una suspensión agitada con rapidez de Rieke Mg (4,81 g, 200 mmol, 1,5 equiv.) en tetrahidrofurano bajo nitrógeno

se le añadió una disolución en tetrahidrofurano de β -bromoestireno (mezcla de *cis* y *trans*, 29,00 g, 160 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota a una velocidad para que la temperatura de la reacción se mantenga por debajo de 40-60 °C a lo largo de todo el proceso de adición. Después de la adición, la disolución de color rojo oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió lentamente con una aguja de doble punta a una disolución de tetrahidrofurano enfriada (-20 °C) del ejemplo 27 (30,00 g, 132 mmol, 1 equiv.) en 45 minutos. La reacción se agitó desde -20 °C a la temperatura ambiente durante 4 horas, se enfrió hasta -20 °C, y se extinguió con la adición gota a gota de ácido clorhídrico 1 N (200 ml). La mezcla se concentró a temperatura ambiente bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con ácido clorhídrico 1 N (200 ml x 3), se secó y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó con una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con acetato de etilo al 0-2%/hexano para producir el ejemplo 33 como un sólido de color amarillo claro (14,20 g, *trans/cis* aproximadamente 9:1, 43%): R_f 0,60 (acetato de etilo al 5%/hexano); MS m/z 251, calc. 251 (C₁₂H₈Cl₂N₂+H).

El ejemplo 33 también se sintetizó mediante el esquema 6 según se indica a continuación.

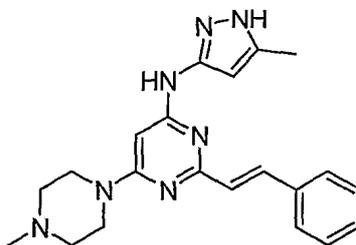
Ejemplo 34: 6-cloro-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina



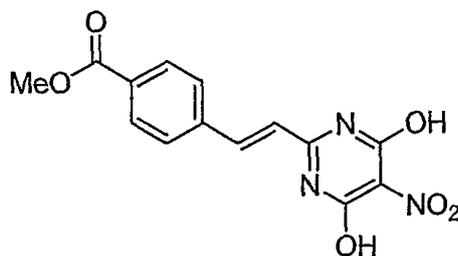
El ejemplo 33 (14,20 g, 56,55 mmol, 1 equiv.) se disolvió en dimetilacetamida anhidra (100 ml). Se añadió 5-metil-3-aminopirazol (6,60 g, 68,00 mmol, 1,2 equiv.), yoduro de sodio (12,70 g, 84,73 mmol, 1,5 equiv.), y diisopropiletilamina (14,76 ml, 84,73 mmol, 1,5 equiv.). La disolución se agitó a 90 °C durante 12 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (500 ml x 1), bicarbonato de sodio saturado (200 ml x 3), y salmuera (100 ml x 1), se secó y se concentró a presión reducida. El semisólido resultante se suspendió en diclorometano mínimo (15 ml) con agitación rápida, y los precipitados finos se recogieron mediante filtración, se lavaron con diclorometano/hexano (1:1, v/v, 10 ml x 4), y se secaron a un vacío elevado durante la noche para producir el ejemplo 34 como un sólido blancuzco (8,75 g, 50%, solo *trans*): R_f 0,75 (metanol al 10%/diclorometano); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,20 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 7,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,36-7,48 (m, 4H), 7,07 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 2,24 (s, 3H); MS m/z 312, calc. 312 (C₁₆H₁₄ClN₅+H).

El ejemplo 34 también se sintetizó mediante el esquema 6 según se indica a continuación.

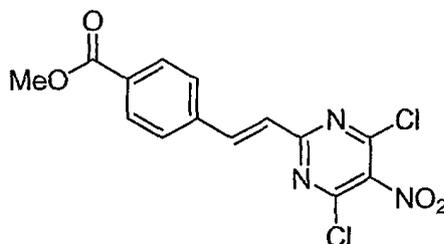
Ejemplo 35: 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina



El ejemplo 34 (7,79 g, 25,00 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 1,4-dioxano (15 ml). Se añadió N-metilpiperazina (4,16 ml, 37,50 mmol, 1,5 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (0,15 g, 1,25 mmol, 0,05 equiv.), y diisopropiletilamina (6,97 ml, 40,00 mmol, 1,6 equiv.). La disolución se agitó a 100 °C durante 48 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice utilizando metanol al 0-8%/diclorometano para producir el ejemplo 31 como un sólido de color amarillo claro (3,56 g, 38%). El ejemplo 35 también se sintetizó mediante el esquema 6 según se indica a continuación. Todos los datos analíticos fueron idénticos a los del ejemplo 31 preparado mediante las vías alternativas descritas.

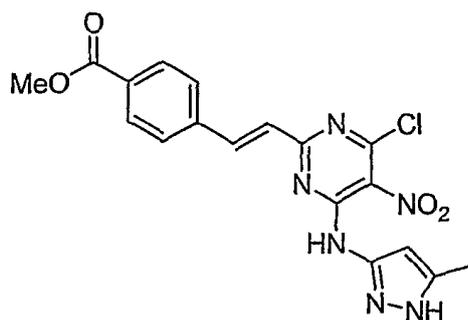
Ejemplo 36: 4-[(E)-2-(3,5-dihidroxi-4-nitrofenil)vinil]benzoato de metilo

5 Al ejemplo 1 (2 g, 11,69 mmol) se le añadió el éster metílico del ácido 4 -formilbenzoico (7,69 g, 46,76 mmol), seguido de piperidina (10 ml, 93,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió metanol (10 ml), seguido de éter dietílico (100 ml). El sólido obtenido se filtró y se lavó con ácido clorhídrico al 5% para producir el ejemplo 36 (2,0 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,3 (a, 1H), 8,0-8,2 (m, 3H), 7,4 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 6,9 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz), 3,88 (s, 3H).

Ejemplo 36A: 4-[(E)-2-(3,5-dicloro-4-nitrofenil)vinil]benzoato de metilo

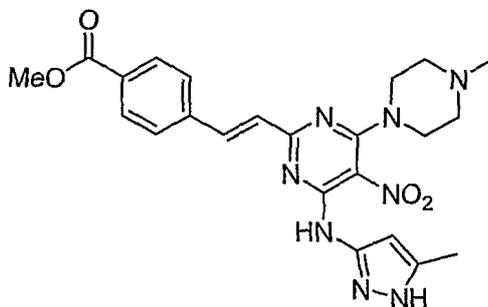
10 El ejemplo 36 (6 g, 19,8 mmol) se trató con oxiclورو de fósforo (21 ml, 229 mmol), seguido de la adición gota a gota de dietilanilina (9,5 ml, 59,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción después se vertió en hielo triturado y el sólido resultante se recogió y se secó. El compuesto después se purificó mediante una cromatografía en columna. Se empleó acetato de etilo al 10%:hexano como eluyente para producir el ejemplo 36A (1,7 g). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,0-8,2 (m, 3H), 7,70 (m, 2H), 7,47 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,22 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz), 3,95 (s, 3H).

15

Ejemplo 37: 4-[(E)-2-(4-cloro-6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-5-nitropirimidin-2-il)vinil]benzoato de metilo

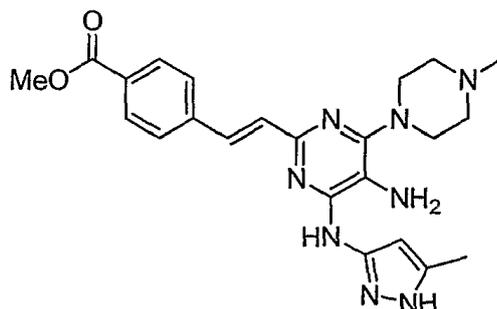
20 A una disolución del ejemplo 36A (1,55 g, 4,39 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió trietilamina (1,1 ml, 7,9 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (30 °C). Después de 15 minutos se añadió gota a gota 5-amino-2-metilpirazol (426 mg, 4,39 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a la mezcla de reacción. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad. El sólido obtenido se trituró con acetato de etilo y hexano para obtener el ejemplo 37 (1,8 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,1 (a, 1H), 9,75 (a, 1H), 8,08 (m, 3H), 7,69 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,13 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 6,66 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). MS (*m/z*) 415 (M+1).

Ejemplo 38: 4-((*E*)-2-{4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-[(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-5-nitropirimidin-2-il}vinil)benzoato de metilo



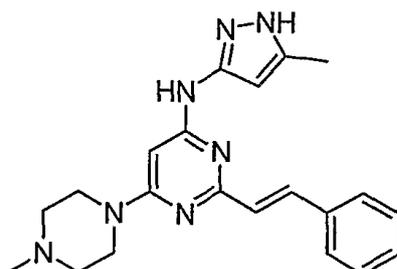
5 A una disolución del ejemplo 37 (2,0 g, 4,83 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió trietilamina (1,0 ml, 7,3 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (30 °C). Después de 15 min se añadió gota a gota N-metilpiperazina (483 mg, 4,83 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a la mezcla de reacción. Después de 0,5 horas, la mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad. El sólido obtenido se trituró con acetato de etilo y hexano para obtener el ejemplo 38 puro (150 mg). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,53 (a, 1H), 10,00 (a, 1H), 7,9-8,1 (m, 5H), 7,4 (m, 1H, *J* = 16 Hz), 6,75 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 4H), 2,9 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (*m/z*) 479 (M+1).

Ejemplo 39: 4-((*E*)-2-{5-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-[(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino]pirimidin-2-il}vinil)benzoato de metilo



15 Se disolvió cloruro de estaño(II) dihidrato (1,0 g, 4,4 mmol) en ácido clorhídrico conc. (1 ml, 9,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y después se enfrió hasta <10 °C. El ejemplo 38 (250 mg, 0,52 mmol) en metanol (20 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Se retiró el enfriamiento y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta un tercio del volumen, y después se diluyó con 40 ml de acetato de etilo. Se añadió una disolución de NaOH 1 N (20 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica después se separó, se secó y se evaporó a presión reducida. El sólido bruto obtenido después se purificó mediante HPLC preparativa para producir 30 mg del ejemplo 39. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,89 (a, 1H), 8,93 (a, 1H), 7,96 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,77 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,57 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 7,24 (a, 1H), 7,17 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 7,11 (a, 1H), 6,99 (a, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,1-3,8 (m, 8H), 2,88 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). MS (*m/z*) 449 (M+1).

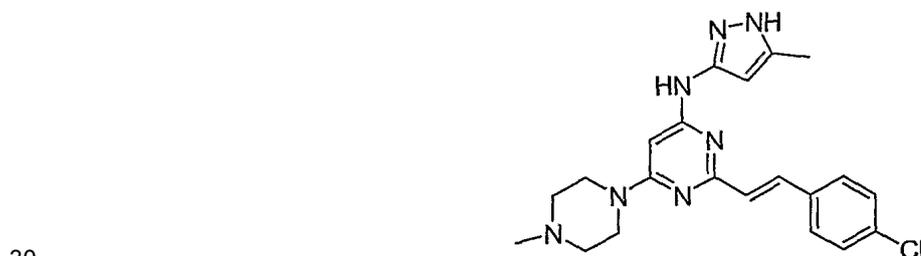
25 **Ejemplo 31 a través del esquema 6:** Síntesis de 6-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina a través del esquema 6



Seguendo el texto general descrito anteriormente para el esquema 6, se disolvió cinnamonitrilo disponible en el

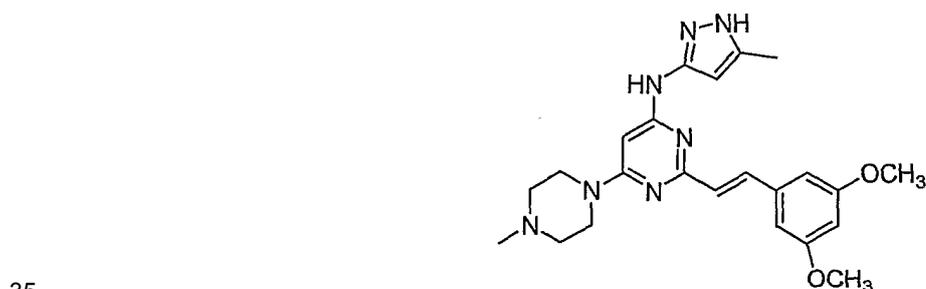
- mercado (70 g) en tolueno anhidro (1,19 l) y etanol absoluto (287 ml, 0,91 mol, 9 eq). La disolución transparente obtenida se enfrió hasta $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se burbujeó con cuidado HCl gaseoso seco durante 2 horas, tras lo cual la reacción se tapó y se agitó durante 15 horas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tratamiento de la mezcla de reacción proporcionó la sal HCl imidato de O-etilo (100 gm); RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): 11,63 (2H, sa), 7,98 (1H, d, $J = 16,2\text{ Hz}$), 7,73-7,32 (5H, m), 7,01 (1H, d, $J = 16,2\text{ Hz}$), 4,46 (2H, q), 1,41 (3H, t, $J = 5,2\text{ Hz}$). La sal HCl imidato de O-etilo (100 g) en etanol (500 ml) se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió una disolución en metanol de amoniaco seco (204 ml, 7 N, 0,30 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se trató para producir el intermedio-1 (80 g, 89%); RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): 9,32 (2H, sa), 8,84 (2H, sa), 7,97 (1H, d, $J = 16,2\text{ Hz}$), 7,62-7,44 (5H, m), 6,81 (1H, d, $J = 16,2\text{ Hz}$); M+147 (100%, m/z).
- 10 Al intermedio-1 (80 g) en metanol (80 ml) se le añadió malonato de dimetilo (80 ml, 1,1 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió lentamente NaOCH₃ (44 g, 4,4 eq.) a lo largo de 10 minutos. La disolución de color amarillo-blanco claro se calentó hasta $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se sometió a reflujo durante 4 horas. Un tratamiento produjo el intermedio-2 (70 g, 60%); RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): 11,62 (2H, sa), 7,87 (1H, d, $J = 16,2\text{ Hz}$), 7,60-7,41 (5H, m), 6,85 (1H, d, $J = 16,2\text{ Hz}$), 5,22 (1H, s); M+215 (100%, m/z).
- 15 El intermedio-2 (70g) se añadió lentamente en porciones a 600 ml de POCl₃. La mezcla se agitó durante 4-6 hrs a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta la sequedad. Un tratamiento produjo el intermedio-3 (70 g, 85%); RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): 7,96 (1H, d, $J = 16,2\text{ Hz}$), 7,80 (2H, m), 7,45-7,21 (5H, m); M+250,9, 252,9 (100%, m/z).
- 20 A una disolución del intermedio-3 (70 g, 0,2278 mol) en DMA anhidra (400 ml) se le añadió 5-metil-3aminopirazol (32,50 g, 0,334 mol), NaI (62,33 g, 0,418 mol) y DIPEA (54 g, 1,48 mol) y la mezcla se agitó a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 h. Un tratamiento y una purificación cromatográfica produjo el compuesto-4 (50 g, 57%); RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): 12,12 (1H, s), 10,18 (1H, s), 7,83 (1H, d, $J = 16,2\text{ Hz}$), 7,71 (3H, m), 7,45-7,33 (3H, m), 7,12 (1H, d, $J = 16,2\text{ Hz}$), 6,22 (1H, sa), 2,21 (3H, s); M+312 (100%, m/z).
- 25 El intermedio-4 (50 g) se disolvió en N-metilpiperazina (150 ml) y se calentó a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Un tratamiento y una cristalización proporcionaron el ejemplo diana (25 g, 41,4%); RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): 11,92 (1H, s), 9,18 (1H, s), 7,76 (1H, d, $J = 16,2\text{ Hz}$), 7,62 (2H, m), 7,41-7,35 (3H, m), 6,91 (1H, d, $J = 16,2\text{ Hz}$), 6,61 (1H, sa), 6,01 (1H, sa), 3,57 (4H, m), 2,41 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,20 (3H, s); HPLC (98,1% puro, RT 24,36 min, gradiente, TFA al 0,1% en acetonitrilo y TFA al 0,1% en agua, Hypersil BDS C-18, 4,6 x 150 mm, 5,0 u).

Ejemplo 49: 2-(4-cloroestiril)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina

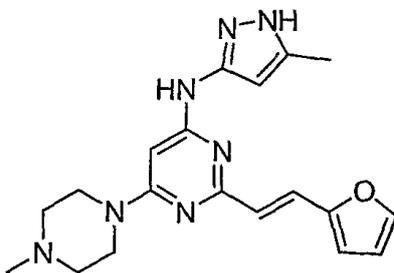


El ejemplo 49 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados 3-(4-clorofenil)acrilonitrilo, 5-metil-1H-pirazol-3-amina, y 1-metilpiperazina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ^1H . El RMN de ^1H se adjunta.

Ejemplo 50: 2-(3,5-dimetoxiestiril)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina



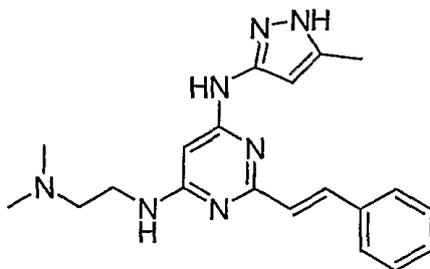
El ejemplo 50 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados 3-(3,5-dimetoxifenil)acrilonitrilo, 5-metil-1H-pirazol-3-amina, y 1-metilpiperazina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ^1H . El RMN de ^1H se adjunta.

Ejemplo 60: 2-((E)-2-(furan-2-il)vinil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina

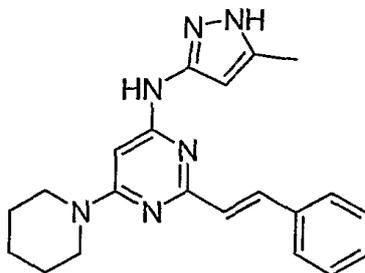
5 El ejemplo 60 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados 3-(furan-2-il)acrilonitrilo, 5-metil-1H-pirazol-3-amina, y 1-metilpiperazina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ^1H . El RMN de ^1H se adjunta.

Ejemplo 64: N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-morfolino-2-estirilpirimidin-4-amina

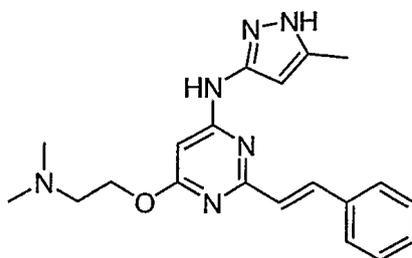
10 El ejemplo 64 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamónitrilo, 5-metil-1H-pirazol-3-amina, y morfolina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ^1H . El RMN de ^1H se adjunta.

Ejemplo 66: N⁴-(2-(dimetilamino)etil)-N⁶-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-estirilpirimidin-4,6-diamina

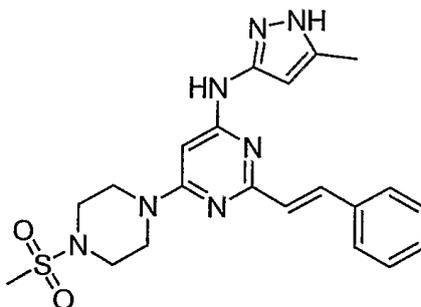
15 El ejemplo 66 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamónitrilo, 5-metil-1H-pirazol-3-amina, y N¹,N¹-dimetiletan-1,2-diamina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ^1H . El RMN de ^1H se adjunta.

Ejemplo 67: *N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(piperidin-1-il)-2-estirilpirimidin-4-amina

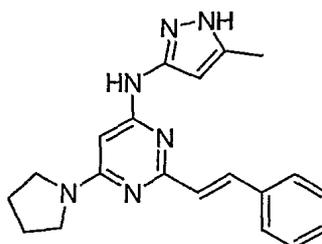
5 El ejemplo 67 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamonitrilo, 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina, y piperidina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ¹H. El RMN de ¹H se adjunta.

Ejemplo 69: 6-2-(dimetilamino)etoxi-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-estirilpirimidin-4-amina

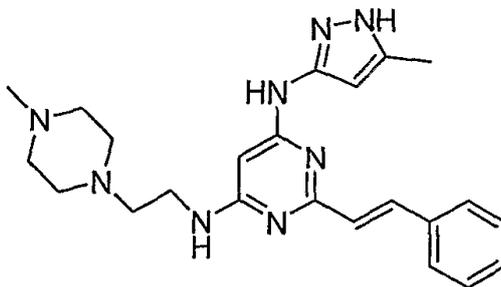
10 El ejemplo 69 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamonitrilo, 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina, y (2-dimetil)aminoetanol. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ¹H. El RMN de ¹H se adjunta.

Ejemplo 71: *N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)-2-estirilpirimidin-4-amina

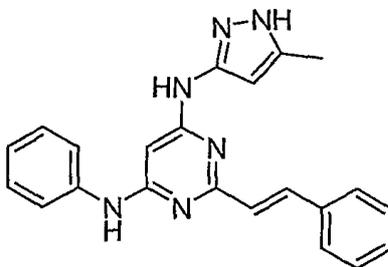
15 El ejemplo 71 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamonitrilo, 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina, y 4-metilsulfonilpiperazina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ¹H. El RMN de ¹H se adjunta.

Ejemplo 76: *N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(pirrolidin-1-il)-2-estirilpirimidin-4-amina

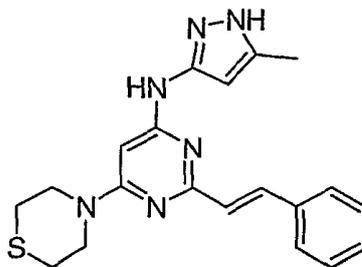
20 El ejemplo 76 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamonitrilo, 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina, y pirrolidina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ¹H. El RMN de ¹H se adjunta.

Ejemplo 77: *N*⁴-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*⁶-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-estirilpirimidin-4,6-diamina

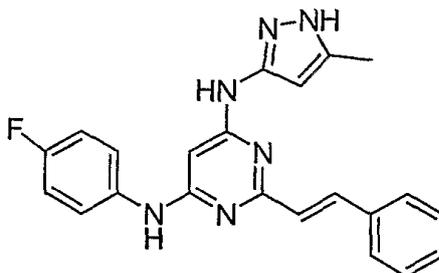
5 El ejemplo 77 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamonitrilo, 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina, y 2-(4'-metilpiperazin-1'-il)aminoetano. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ¹H. El RMN de ¹H se adjunta.

Ejemplo 82: *N*⁴-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*⁶-fenil-2-estirilpirimidin-4,6-diamina

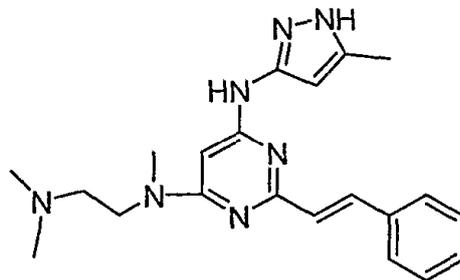
10 El ejemplo 82 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamonitrilo, 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina, y anilina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ¹H. El RMN de ¹H se adjunta.

Ejemplo 83: *N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-estiril-6-tiomorfolinopirimidin-4-amina

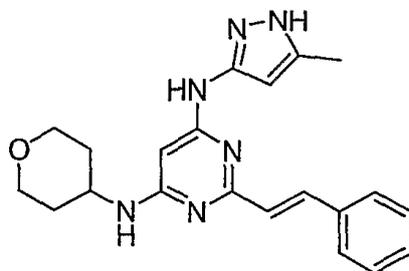
15 El ejemplo 83 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamonitrilo, 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina, y tiomorfolina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ¹H. El RMN de ¹H se adjunta.

Ejemplo 86: *N*⁴-(4-fluorofenil)-*N*⁶-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-estirilpirimidin-4,6-diamina

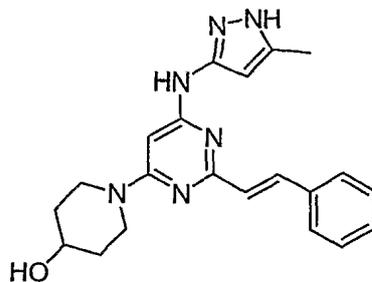
20 El ejemplo 86 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamonitrilo, 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina, y 4-fluoroanilina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ¹H. El RMN de ¹H se adjunta.

Ejemplo 87: *N*⁴-(2-(dimetilamino)etil)-*N*⁴-metil-*N*⁶-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-estirilpirimidin-4,6-diamina

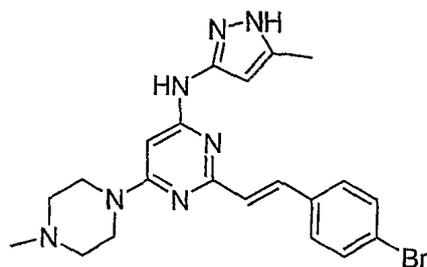
5 El ejemplo 87 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamonitrilo, 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina, y *N*¹,*N*¹,*N*²-trimetiletan-1,2-diamina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ¹H. El RMN de ¹H se adjunta.

Ejemplo 99: *N*⁴-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-*N*⁶-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-estirilpirimidin-4,6-diamina

10 El ejemplo 99 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamonitrilo, 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina, y tetrahidro-2*H*-piran-4-amina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ¹H. El RMN de ¹H se adjunta.

Ejemplo 101: 1-(6-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-estirilpirimidin-4-il)piperidin-4-ol

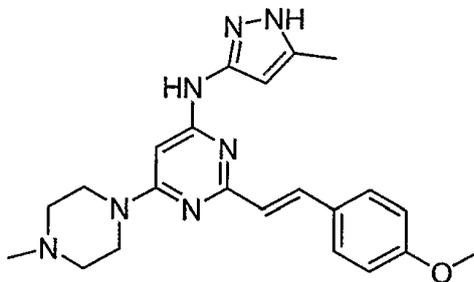
15 El ejemplo 101 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamonitrilo, 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina, y piperidin-4-ol O-protegido. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ¹H. El RMN de ¹H se adjunta.

Ejemplo 103: 2-(4-bromoestiril)-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina

El ejemplo 103 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados 3-(4-bromofenil)acrilonitrilo, 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina, y 4-metilpiperizina. La

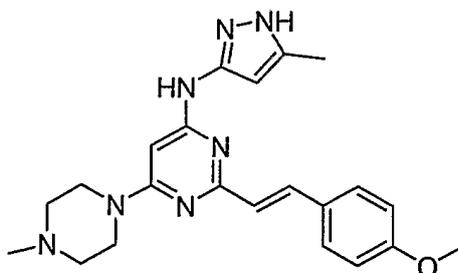
estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ^1H . El RMN de ^1H se adjunta.

Ejemplo 160: 2-(4-metoxiestiril)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina



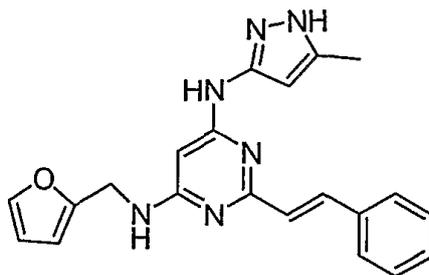
5 El ejemplo 160 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados 3-(4-metoxifenil)acrilonitrilo, 5-metil-1H-pirazol-3-amina, y 4-metilpiperizina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ^1H . El RMN de ^1H se adjunta.

Ejemplo 161: 2-(4-metoxiestiril)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina

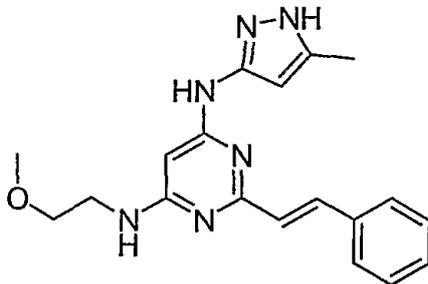


10 El ejemplo 161 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados 3-(4-metoxifenil)acrilonitrilo, 5-metil-1H-pirazol-3-amina, y 4-metilpiperizina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ^1H . El RMN de ^1H se adjunta.

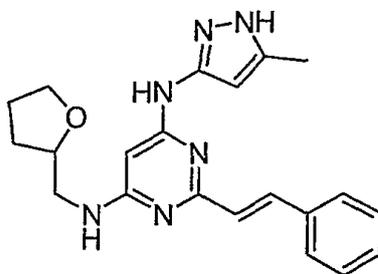
Ejemplo 162: N⁴-((furan-2-il)metil)-N⁶-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-estirilpirimidin-4,6-diamina



15 El ejemplo 162 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados 3-(4-metoxifenil)acrilonitrilo, 5-metil-1H-pirazol-3-amina, y (furan-2-il)metanamina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ^1H . El RMN de ^1H se adjunta.

Ejemplo 163: *N*⁴-(2-metoxietil)-*N*⁶-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-estirilpirimidin-4,6-diamina

5 El ejemplo 163 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamonitrilo, 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina, y 2-metoxietanamina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ¹H. El RMN de ¹H se adjunta.

Ejemplo 164: *N*⁴-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-*N*⁶-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-estirilpirimidin-4,6-diamina

10 El ejemplo 164 se sintetizó a través del esquema 6 según el esquema general proporcionado anteriormente con los materiales de partida apropiados cinnamonitrilo, 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina, y (tetrahidrofuran-2-il)metanamina. La estructura de la diana se confirmó mediante RMN de ¹H. El RMN de ¹H se adjunta.

Ensayos biológicos**Ejemplo de ensayo biológico 1: Ensayo de inhibición de Aurora A (Aurora 2)**

15 Los compuestos se ensayaron para su potencia contra Aurora A recombinante (Upstate, Lake Placid, NY) utilizando el kit de ensayo PanVera Z'-Lyte-péptido Ser/Thr 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA). Los ensayos se realizaron en un tampón de ensayo quinasa (HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 5 mM, Brij-35 al 0,05%, DTT 2 mM). Los compuestos de ensayo se disolvieron inicialmente en DMSO a 100x la mayor concentración ensayada, y después se diluyeron en serie hasta 4x concentraciones de ensayo en tampón de ensayo quinasa. Después se añadió Aurora A (concentración final 200-500 ng/ml), Z'-Lyte-péptido Ser/Thr1 (concentración final 2 μM) y ATP (concentración final 10 μM) según las instrucciones del fabricante. Los ensayos se realizaron en de placas de ensayo de poliestireno blanco de 96 pocillos de mitad de área (Corning, Corning, NY) en un volumen final de 20 μl. Se dejó que la reacción se desarrollase durante 1 h a temperatura ambiente en la oscuridad, tras lo cual se añadió el reactivo de revelado y el reactivo de detención según las instrucciones del fabricante. Se midieron los valores de fluorescencia de cumarina (Ex. 400 nm, Em. 465 nm) y fluoresceína (Ex. 400 nm, Em. 565 nm) en un lector de placas SpectraFluor Plus (Tecan, Durham, NC).

25 Se determinó la proporción de emisión (cumarina/fluoresceína) y se empleó para calcular el porcentaje de fosforilación de cada pocillo. Los pocillos que contenían sustrato pero no quinasa y los pocillos que contenían un control de fosfopéptido se utilizaron para el ajuste a unos valores de fosforilación de 0% y 100%, respectivamente. Generalmente, se fosforiló 20-40% del sustrato en los pocillos sin inhibidor. Se representaron las curvas de dosis-respuesta de la actividad Aurora A relativa frente a la concentración de inhibidor con Grafit (Erithacus Software, Horley, Surrey, Reino Unido).

30 La tabla 2 muestra los datos representativos para la inhibición de Aurora A por los compuestos de esta invención a una concentración de 100 μM.

Tabla 2

Ejemplo n.º	% de inhibición de Aurora A a 100 μ M
4	91
10	100
11	98
12	100
13	93
14	98
15	100
17	62
18	100
19	99
20	77
21	100
22	97
23	99
24	100
25	100
26	99
30	100
31	100
32	100
34	99
37	80
38	99
39	100
49	100
50	100
60	100
64	100
66	100
67	100
69	100

71	100
77	100
82	100
83	100
86	100
99	100
100	100
103	100
160	100
161	100
162	100
163	100
164	100
169	95
170	100
171	89
172	99
173	100

Ejemplo de ensayo biológico 2: Ensayos de inhibición de Aurora B (Aurora 1)

5 Los ensayos para la inhibición de la quinasa Aurora B se realizaron de modo similar a los de la quinasa Aurora A (veáse anteriormente) con las siguientes modificaciones. Se empleó la quinasa Aurora B (BPS Biosciences, San Diego, CA) como la enzima a una concentración de 2,5 µg/ml. La concentración de ATP era de 50 µM, y se dejó que la reacción de la quinasa se desarrollase durante 16 h. Se añadió ortovanadato de sodio (20 µM) al tampón para inhibir las fosfatasa contaminantes. La tabla 3 muestra los datos para la inhibición de la Aurora B por los compuestos de esta invención a una concentración de 100 µM.

Tabla 3

Ejemplo n.º	% de inhibición de Aurora B a 100 µM
10	97
18	100
26	95
30	97
31	100
32	99
60	99
100	100
163	100
164	100

Ejemplo de ensayo biológico 3: Ensayos de inhibición de la quinasa Ab1

Los compuestos se ensayaron para la actividad inhibidora de la quinasa Ab1 utilizando Ab1 humana recombinante marcada con His₆ en el N-terminal, restos 27-final (Upstate USA Inc., 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Se ensayaron diluciones en serie del compuesto en un volumen de reacción final de 25 µl incubando una disolución de la anterior quinasa Ab1 (5-10 mU), MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propansulfónico) 8 mM, pH 7,0, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) 0,2 mM, 50 µM de la secuencia de aminoácidos EAIYAAPFAKKK (SEQ ID NO:1) (Upstate USA Inc., Charlottesville, Virginia), y acetato de magnesio 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica de aproximadamente 500 cpm/pmol, a la concentración requerida). La reacción se inició mediante la adición de la mezcla de acetato de magnesio y [γ -³³P-ATP]. Después de una incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una disolución de ácido fosfórico al 3%. Después se rociaron partes alícuotas de 10 µl de la reacción sobre un papel de filtro P30 (PerkinElmer, Wellesley, MA) y se lavó tres veces durante cinco minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y del recuento de centelleo. La inhibición de la actividad Ab1 se determinó mediante la comparación con ensayos que no contenían inhibidor. Bajo estas condiciones, el ejemplo 31 produce una inhibición de aproximadamente 77% de Ab1 a una concentración de 1 µM.

Ejemplo de ensayo biológico 4: Ensayos de inhibición de la quinasa cKit

Los compuestos se ensayaron para la actividad inhibidora de la quinasa cKit utilizando cKit humana recombinante marcada con GST en el N-terminal, restos 544-final (Upstate USA Inc., 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Se ensayaron diluciones en serie del compuesto en un volumen de reacción final de 25 µl incubando una disolución de la anterior quinasa cKit (5-10 mU), MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propansulfónico) 8 mM, pH 7,0, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) 0,2 mM, MnCl₂ 10 mM, poli(ácido glutámico)-tirosina 4:1 0,1 mg/ml, y acetato de magnesio 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica de aproximadamente 500 cpm/pmol, a la concentración requerida). La reacción se inició mediante la adición de la mezcla de acetato de magnesio y [γ -³³P-ATP]. Después de una incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una disolución de ácido fosfórico al 3%. Después se rociaron partes alícuotas de 10 µl de la reacción sobre un papel de filtro Filtermat A y se lavó tres veces durante cinco minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y del recuento de centelleo. La inhibición de la actividad cKit se determinó mediante la comparación con ensayos que no contenían inhibidor. Bajo estas condiciones, el ejemplo 31 produce una inhibición de aproximadamente 86% de cKit a una concentración de 1 µM.

Ejemplo de ensayo biológico 5: Ensayos de inhibición de la quinasa Src

Los compuestos se ensayaron para la actividad inhibidora de la quinasa Src utilizando Src humana marcada con His en el N-terminal (Upstate USA Inc., 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Se ensayaron diluciones en serie del compuesto en un volumen de reacción final de 25 µl incubando una disolución de la anterior quinasa Src (5-10 mU), MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propansulfónico) 8 mM, pH 7,0, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) 0,2 mM, 250 µM de la secuencia de aminoácidos KVEKIGEGTYGVVYK (Upstate USA Inc., Charlottesville, Virginia), y acetato de magnesio 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica de aproximadamente 500 cpm/pmol, a la concentración requerida). La reacción se inició mediante la adición de la mezcla de acetato de magnesio y [γ -³³P-ATP]. Después de una incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una disolución de ácido fosfórico al 3%. Después se rociaron partes alícuotas de 10 µl de la reacción sobre un papel de filtro P30 (PerkinElmer, Wellesley, MA) y se lavó tres veces durante cinco minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y del recuento de centelleo. La inhibición de la actividad Src se determinó mediante la comparación con ensayos que no contenían inhibidor. Bajo estas condiciones, el ejemplo 31 produce una inhibición de aproximadamente 95% de Src a una concentración de 1 µM.

Ejemplo de ensayo biológico 6: Ensayos de inhibición de la quinasa Flt3

Los compuestos se ensayaron para la actividad inhibidora de la quinasa Flt3 utilizando Flt3 humana recombinante marcada con GST en el N-terminal, restos 564-final (Upstate USA Inc., 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Se ensayaron diluciones en serie del compuesto en un volumen de reacción final de 25 µl incubando una disolución de la anterior quinasa Flt3 (5-10 mU), MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propansulfónico) 8 mM, pH 7,0, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) 0,2 mM, 50 µM de la secuencia de aminoácidos EAIYAAPFAKKK (Upstate USA Inc., Charlottesville, Virginia), y acetato de magnesio 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica de aproximadamente 500 cpm/pmol, a la concentración requerida). La reacción se inició mediante la adición de la mezcla de acetato de magnesio y [γ -³³P-ATP]. Después de una incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una disolución de ácido fosfórico al 3%. Después se rociaron partes alícuotas de 10 µl de la reacción sobre un papel de filtro P30 (PerkinElmer, Wellesley, MA) y se lavó tres veces durante cinco minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y del recuento de centelleo. La inhibición de la actividad Flt3 se determinó mediante la comparación con ensayos que no contenían inhibidor. Bajo estas condiciones, el ejemplo 31 produce una inhibición de aproximadamente 96% de Flt3 a una concentración de 1 µM.

Ejemplo de ensayo biológico 7: Ensayos de inhibición de la quinasa KDR

Los compuestos se ensayaron para la actividad inhibidora de la quinasa KDR utilizando KDR humana recombinante marcada con His₆ en el N-terminal, restos 790-final (Upstate USA Inc., 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Se ensayaron diluciones en serie del compuesto en un volumen de reacción final de 25 μ l incubando una disolución de la anterior quinasa KDR (5-10 mU), MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propansulfónico) 8 mM, pH 7,0, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) 0,2 mM, proteína básica de mielina 0,33 mg/ml (Upstate USA Inc., 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia), y acetato de magnesio 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica de aproximadamente 500 cpm/pmol, a la concentración requerida). La reacción se inició mediante la adición de la mezcla de acetato de magnesio y [γ -³³P-ATP]. Después de una incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 5 μ l de una disolución de ácido fosfórico al 3%. Después se rociaron partes alícuotas de 10 μ l de la reacción sobre un papel de filtro P30 (PerkinElmer, Wellesley, MA) y se lavó tres veces durante cinco minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y del recuento de centelleo. La inhibición de la actividad KDR se determinó mediante la comparación con ensayos que no contenían inhibidor. Bajo estas condiciones, el ejemplo 31 produce una inhibición de aproximadamente 94% de KDR a una concentración de 1 μ M.

Ejemplo de ensayo biológico 8: Ensayos de inhibición de la quinasa Lck

Los compuestos se ensayaron para la actividad inhibidora de la quinasa Lck utilizando Lck humana recombinante de longitud completa marcada con His en el N-terminal, restos 790-final (Upstate USA Inc., 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Se ensayaron diluciones en serie del compuesto en un volumen de reacción final de 25 μ l incubando una disolución de la anterior quinasa Lck (5-10 mU), Tris 50 mM, pH 7,0, EDTA (ácido etilenglicol-bis[2-aminoetile éter]tetraacético) 0,1 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, β -mercaptoetanol al 0,1%, poliglutamato-tirosina 4:1 0,1 mg/ml, y acetato de magnesio 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica de aproximadamente 500 cpm/pmol, a la concentración requerida). La reacción se inició mediante la adición de la mezcla de acetato de magnesio y [γ -³³P-ATP]. Después de una incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 5 μ l de una disolución de ácido fosfórico al 3%. Después se rociaron partes alícuotas de 10 μ l de la reacción sobre un papel de filtro Filtermat A y se lavó tres veces durante cinco minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y del recuento de centelleo. La inhibición de la actividad Lck se determinó mediante la comparación con ensayos que no contenían inhibidor. Bajo estas condiciones, el ejemplo 31 produce una inhibición de aproximadamente 98% de Lck a una concentración de 1 μ M.

Ejemplo de ensayo biológico 9: Ensayo de la selectividad de quinasas

Los compuestos se ensayaron para la actividad inhibidora frente a un panel de diferentes enzimas quinasas a una concentración de 1 μ M. Cuando resultó apropiado, se emplearon enzimas de longitud completa o fragmentos catalíticamente activos, con marcadores His o GST N-terminales o C-terminales (Invitrogen, Carlsbad, CA). Los compuestos de ensayo se diluyeron inicialmente a 100x concentración de ensayo en DMSO al 100%. Esta concentración 100x después se diluyó hasta una concentración de trabajo 4x en tampón quinasa (HEPES 50 mM; pH 7,5, Brij-35 al 0,01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM) y después se añadieron 2,5 μ l a una placa de 384 pocillos de volumen bajo de NBS (Corning Corning, NY). Después se añadieron 5 μ l de una mezcla de péptido/quinasa 2x (Invitrogen, Carlsbad, CA), según fue apropiado (listado en la tabla 3), y la reacción después se inició mediante la adición de 2,5 μ l de una concentración de trabajo 4x de ATP en tampón quinasa. La inhibición se determinó a una concentración de ATP equivalente a la K_m aparente para cada quinasa individual, o a una concentración de ATP de 100 μ M si la K_m aparente no puede alcanzarse. La tabla 4 muestra los valores de porcentaje de inhibición obtenidos para el ejemplo 10 y el ejemplo 31 bajo estas condiciones.

Tabla 4

	% de inhibición a 1 μ M (ejemplo 10)	% de inhibición a 1 μ M (ejemplo 31)	Sustrato peptídico
ABL1	54	81	Tyr 2
ABL1 E255K	53	74	Tyr 2
ABL1 G250E	60	85	Tyr 2
ABL1 T315I	79	91	Tyr 2
ABL1 Y253F	57	80	Tyr 2
ABL2 (Arg)	32	74	Tyr 2
AKT1 (PKB alfa)	9	5	Ser/Thr 6
AURKB (Aurora B)	37	75	Ser/Thr 1
BLK	67	90	Tyr 1
BMX	19	61	Tyr 1
BTK	28	63	Tyr 1
CDK2/ciclina A	8	8	Ser/Thr 12
CSF1R (FMS)	80	97	Tyr 1
DAPK3 (ZIPK)	93	68	Ser/Thr 13
EPHA1	52	77	Tyr 2
EPHB1	32	61	Tyr 1
FGFR1	46	77	Tyr 4
FGFR2	53	86	Tyr 4
FLT1 (VEGFR1)	25	53	Tyr 4
FLT3	93	98	Tyr 2
FLT3 D835Y	80	98	Tyr 2
FLT4 (VEGFR3)	87	97	Tyr 4
FYN	50	89	Tyr 2
GSK3A (GSK3 alfa)	38	36	Ser/Thr 9
GSK3B (GSK3 beta)	26	28	Ser/Thr 9
IRAK4	14	63	Ser/Thr 7
JAK2	61	91	Tyr 4
KDR (VEGFR2)	88	96	Tyr 1
KIT	39	75	Tyr 6
KIT T670I	44	79	Tyr 6
LCK	81	94	Tyr 2
LYN A	63	84	Tyr 2
MAP2K1 (MEK1)	23	3	Ser/Thr 3
NTRK1 (TRKA)	92	96	Tyr 1
PDGFRA (PDGFR alfa)	58	83	Tyr 4
PDGFRA D842V	9	24	Tyr 4
PDGFRA T674I	65	88	Tyr 4
PTK2 (FAK)	81	94	Tyr 1
RET	95	98	Tyr 2
ROS1	54	65	Tyr 1
SRC	85	96	Tyr 2
STK6 (Aurora A)	83	96	Ser/Thr 1
SYK	88	86	Tyr 2
TBK1	73	80	Ser/Thr 5
YES1	80	88	Tyr 2

Ejemplo de ensayo biológico 10: Citotoxicidad de células completas

Ensayo: sulforrodamina B

Referencia: Developmental Therapeutics Program NCI/NIH, <http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>

5 Las líneas celulares derivadas de tumores humanos HCT116 o MCF7 (ATCC) se cultivaron en una placa de 96 pocillos en DMEM que contenía suero bovino fetal al 10% y L-glutamina 2 mM a una densidad de 500 células HCT116 o 1.000 células MCF7 por pocillo y se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5% durante 24 horas antes de la adición de los compuestos experimentales. Los compuestos se añadieron utilizando la serie de dilución indicada para placas por duplicado y las células se incubaron en medio más compuesto durante 96 horas. Otra placa se fijó en TCA al 10% en el momento de la adición del compuesto para proporcionar una medición de la población de células en el momento cero, el momento de la adición del fármaco. Después de una incubación durante 96 horas, las células se fijaron *in situ* aspirando cuidadosamente el medio de cultivo y después añadiendo 50 ul de TCA al 10% enfriado en hielo por pocillo y una incubación a 4 °C durante 60 minutos. Las placas se lavaron con agua del grifo cinco veces y se dejaron secar al aire durante 5 minutos. Se añadieron 50 ul de una disolución de sulforrodamina B al 0,4% (en p/v) en ácido acético al 1% (en v/v) por pocillo y las células se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la tinción, las placas se lavaron cuatro veces con ácido acético al 1% para eliminar el tinte no unido y después se dejaron secar al aire durante 5 minutos. El tinte se solubilizó con 100 ul de Tris 10 mM, pH 10,5, por pocillo y se colocó en un rotor orbital durante 5 minutos. La absorbancia se leyó a 570 nm. Se calculó el porcentaje de crecimiento utilizando las lecturas de absorbancia de la placa de tiempo cero (Tz) y la placa de dilución en serie (C) que incluye una columna de células cultivadas en medio sin compuesto como control (C) empleando las fórmulas:

$[(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100$ para concentraciones en las que $Ti \geq Tz$

$[(Ti - Tz) / Tz] \times 100$ para concentraciones en las que $Ti < Tz$

25 Se calcularon tres parámetros de dosis-respuesta para cada agente experimental. Se calculó la inhibición del crecimiento del 50% (GI50) a partir de $[(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100 = 50$, que es la concentración de fármaco que produce una reducción del 50% en el aumento neto de proteínas (medido mediante tinción de SRB) en células control durante la incubación con el fármaco. La concentración de fármaco que produce una inhibición total del crecimiento (TGI) se calculó a partir de $Ti = Tz$. La LC50 (concentración de fármaco que produce una reducción del 50% en la proteína medida al final del tratamiento con el fármaco, comparada con la del comienzo) que indica una pérdida neta de células después del tratamiento se calculó a partir de $[(Ti - Tz) / Tz] \times 100 = -50$. Si se alcanza el nivel de actividad se calculan los valores para cada uno de estos tres parámetros; sin embargo, si no se alcanza el efecto o se supera, el valor de ese parámetro se expresa como mayor o menor que la concentración máxima o mínima ensayada.

30 La tabla 5 muestra los valores representativos para la inhibición del crecimiento de células HCT-116 por los compuestos de esta invención a una concentración de 100 μM.

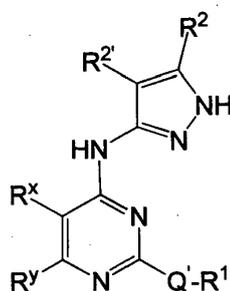
Tabla 5

Ejemplo n.º	% de inhibición del crec. de células HCT-116 a 100 μ M
4	87
10	99
11	99
12	99
15	91
17	93
18	80
19	96
20	97
21	93
22	85
23	91
24	99
25	95
26	98
30	99
31	99
32	87
34	98
39	97
49	75
50	98
60	98
64	98
66	98
67	98
69	99
71	98
77	99
82	98
83	98

86	98
99	98
100	96
103	84
160	97
161	93
162	98
163	98
164	96
170	99
172	99
173	98

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

5 o sus derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la que:

R^x y R^y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-T-R^3$ y $-L-Z-R^3$;

Q' se selecciona del grupo que consiste en $-CR^{6*}=CR^{6*}$ - y \equiv , en la que dicho $-CR^{6*}=CR^{6*}$ - puede ser un doble enlace *cis* o *trans* o sus mezclas;

R^1 es $-T$ -(Anillo D);

10 Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, teniendo dicho anillo heteroarilo 1-4 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en la que cada carbono del anillo sustituible del Anillo D está independientemente sustituido con oxo, $-T-R^5$, o $-V-Z-R^5$, y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D está independientemente sustituido con $-R^4$;

15 T es un enlace de valencia;

Z es una cadena de alquilideno C_{1-4} ;

L se selecciona del grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, y $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

25 R^2 y $R^{2'}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-R$ y $-T-W-R^6$, o R^2 y $R^{2'}$, tomados conjuntamente con sus átomos intermedios, forman un anillo insaturado o parcialmente insaturado de 5-8 miembros condensado que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en la que cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo condensado formado por R^2 y $R^{2'}$ está independientemente sustituido con halo, oxo, $-CN$, $-NO_2$, R^7 , o $-V-R^6$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ está independientemente sustituido con $-R^4$;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en $-R$, $-halo$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (alifático C_{1-6}), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, y $-OC(=O)N(R^4)_2$;

30 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos del anillo, y un anillo heterocíclico que tiene 5-10 átomos del anillo;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-CON(R^7)_2$, y $-SO_2R^7$;

35 cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-R$, halo, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, y $-OC(=O)N(R^4)_2$;

40 V se selecciona del grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, y $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W se selecciona del grupo que consiste en $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, y $-CON(R^6)-$;

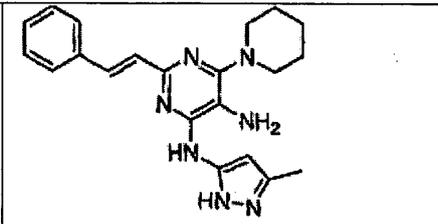
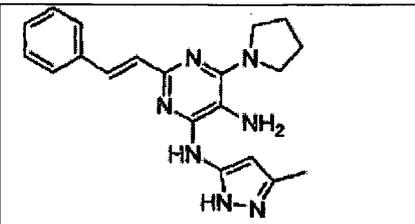
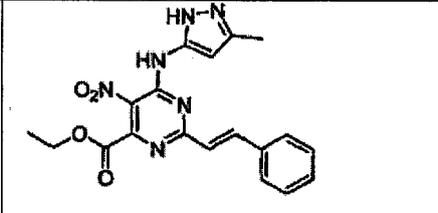
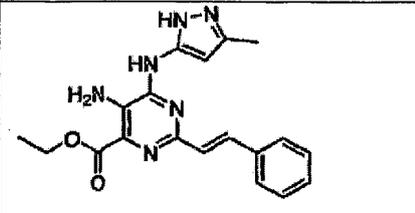
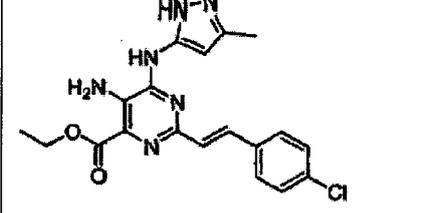
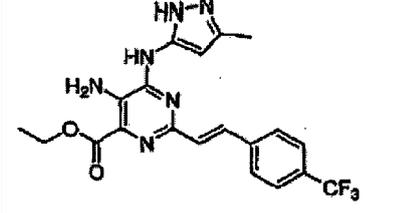
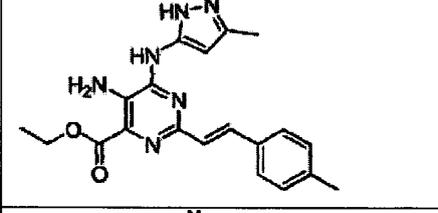
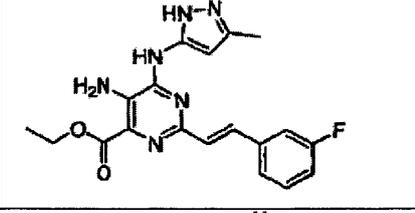
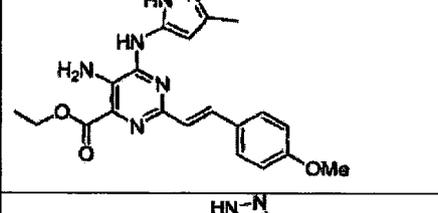
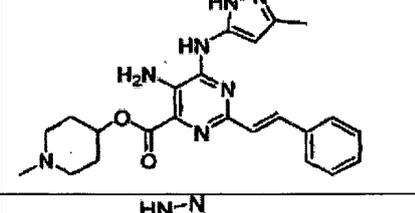
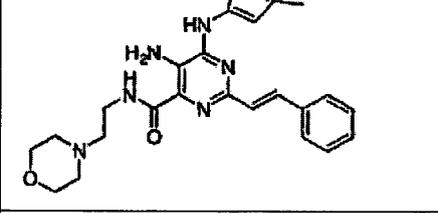
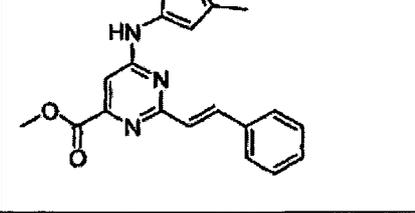
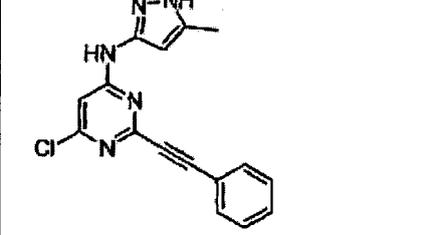
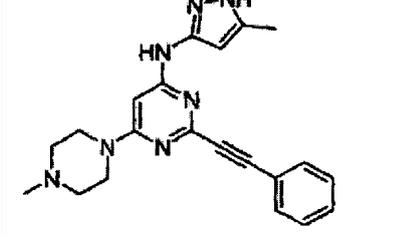
5 cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^6 sobre el mismo átomo de nitrógeno pueden tomarse conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 3-6 miembros;

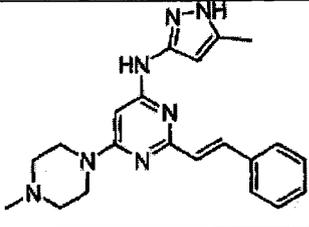
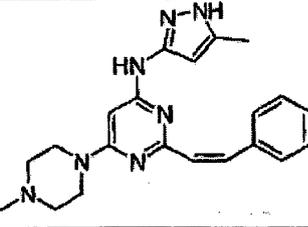
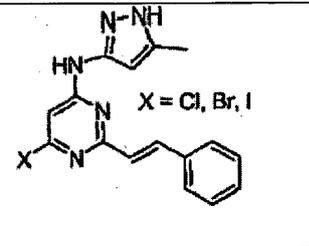
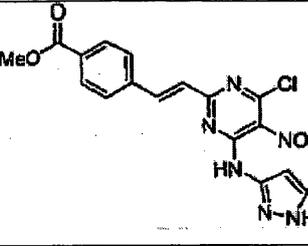
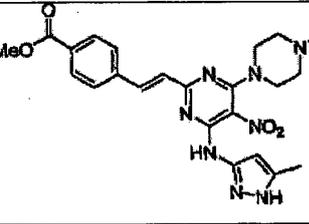
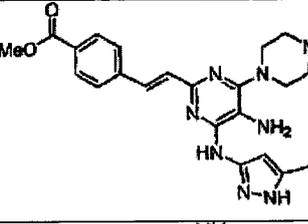
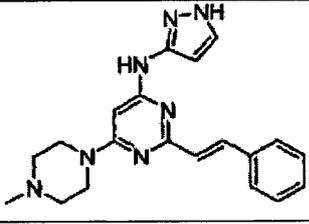
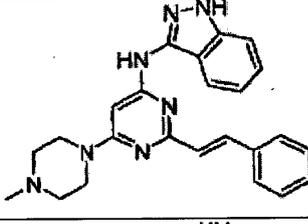
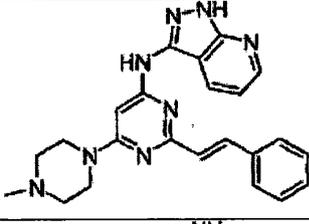
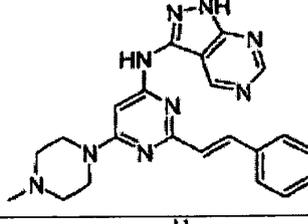
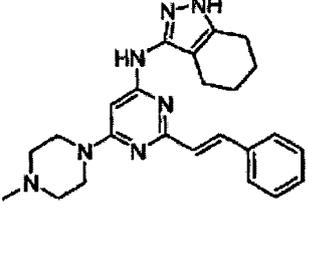
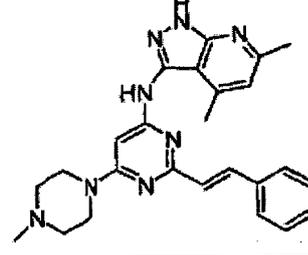
cada $R^{6''}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} , halógeno, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, o dos $R^{6''}$ sobre átomos de carbono adyacentes se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico de 5-7 miembros; y

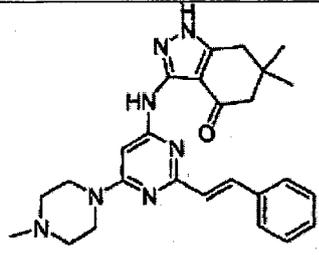
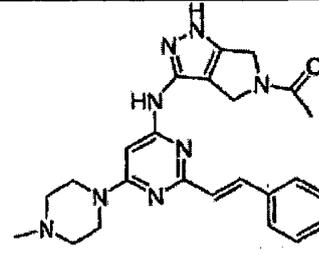
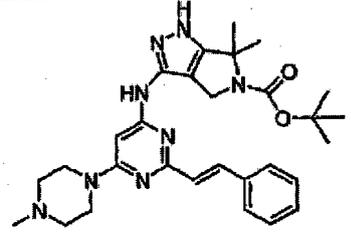
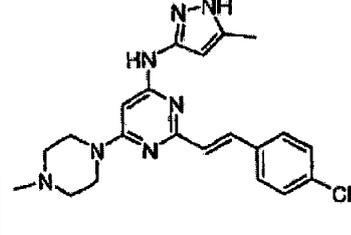
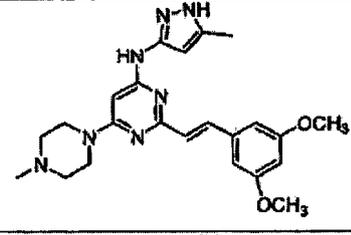
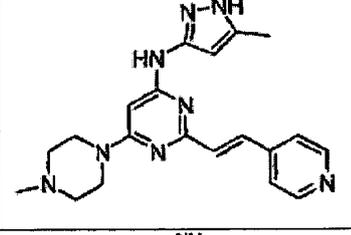
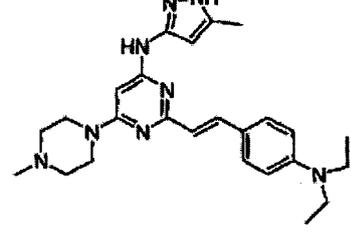
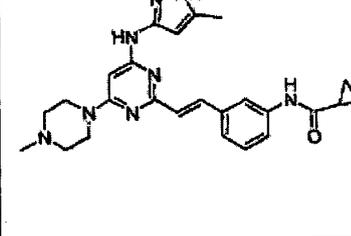
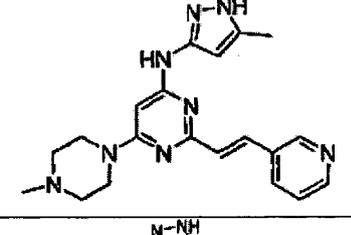
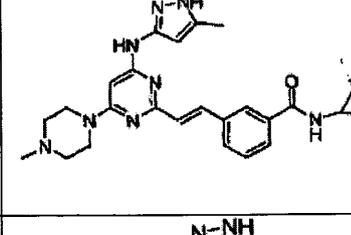
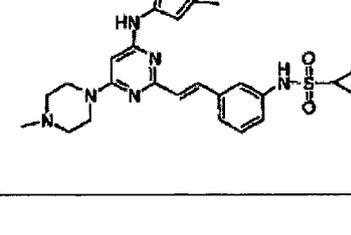
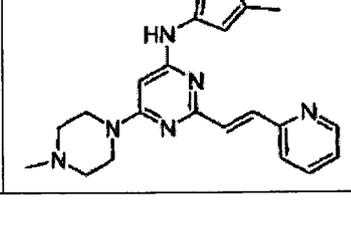
10 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos R^7 sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman conjuntamente con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-8 miembros.

2.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

Ejemplo n.º	Estructura	Ejemplo n.º	Estructura
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	
12		13	

14		15	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
29		30	

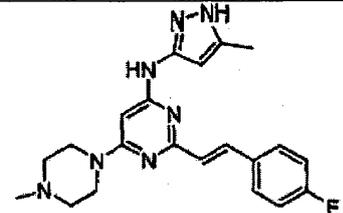
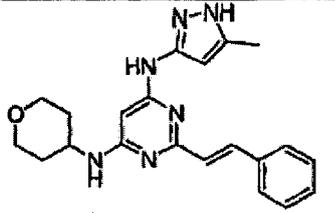
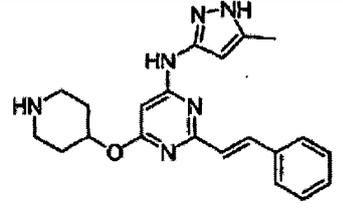
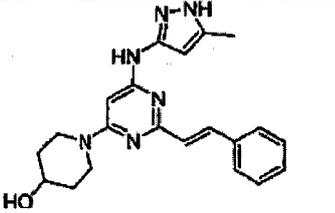
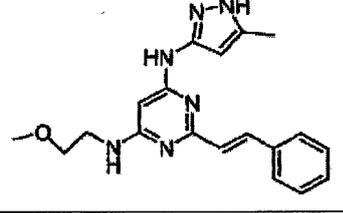
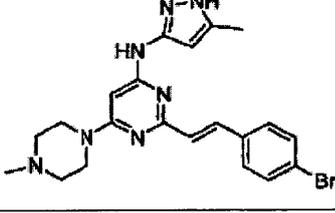
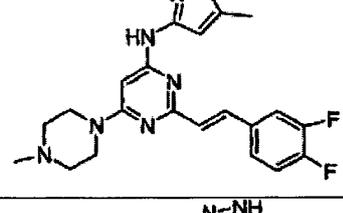
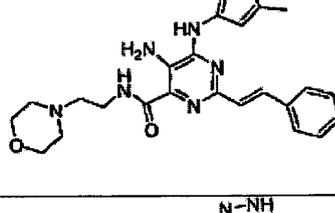
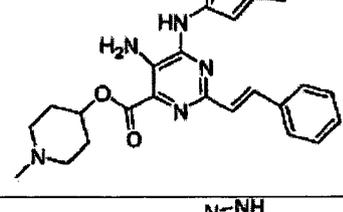
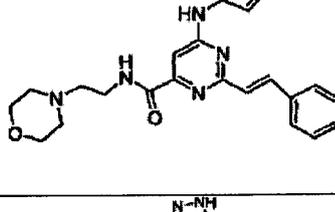
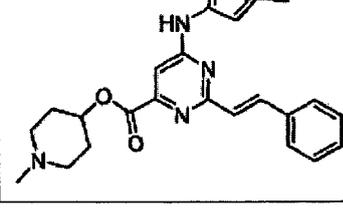
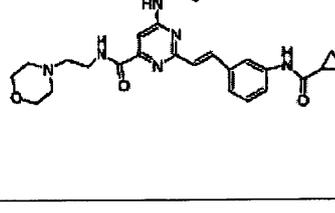
31		32	
34		37	
38		39	
40		41	
42		43	
44		45	

46		47	
48		49	
50		51	
52		53	
54		55	
56		57	

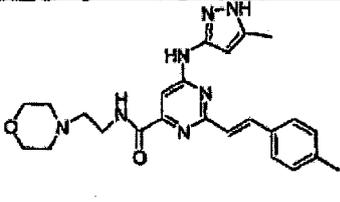
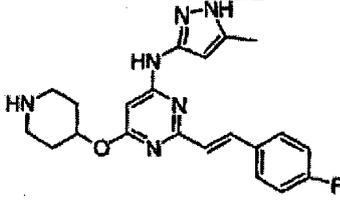
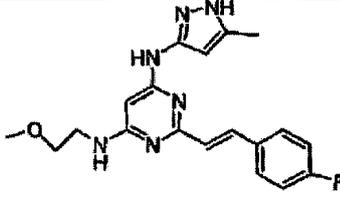
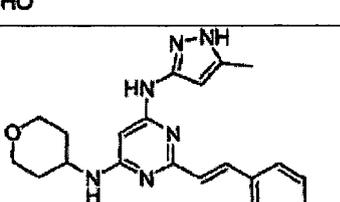
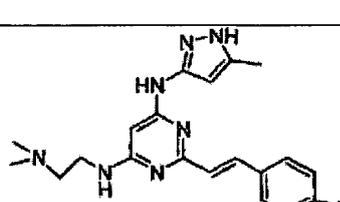
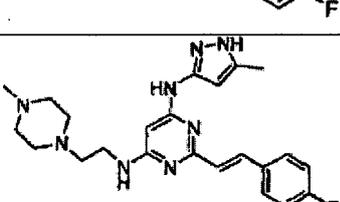
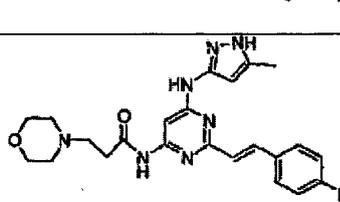
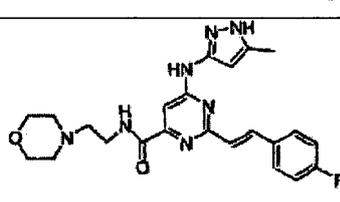
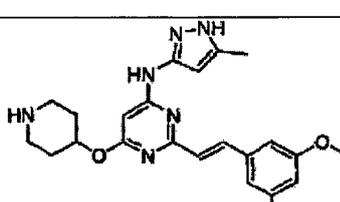
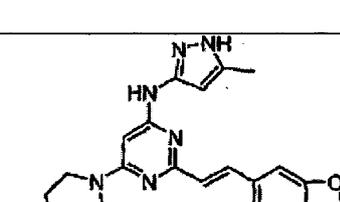
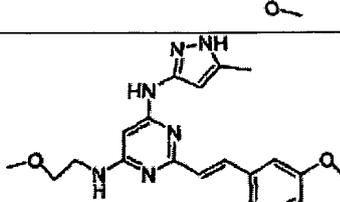
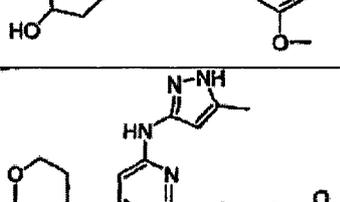
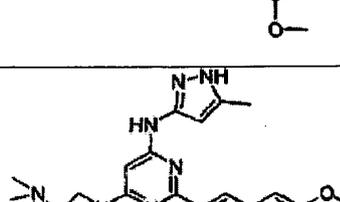
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	
68		69	
70		71	

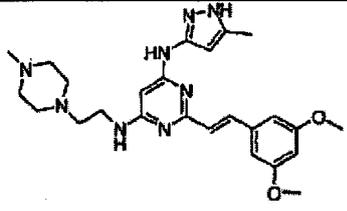
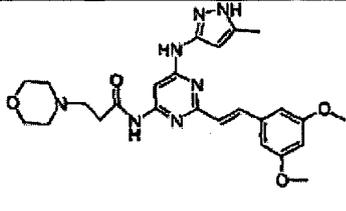
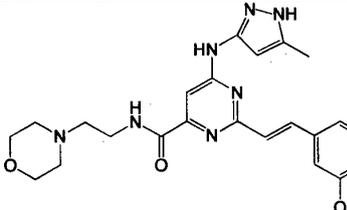
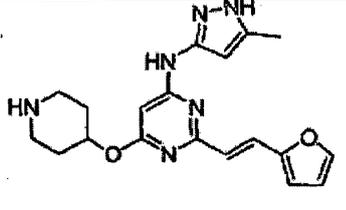
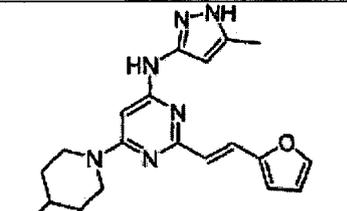
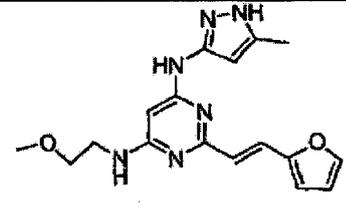
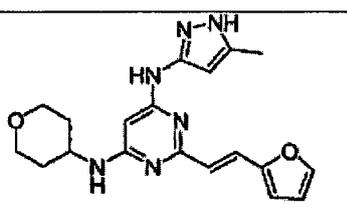
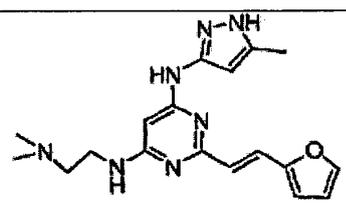
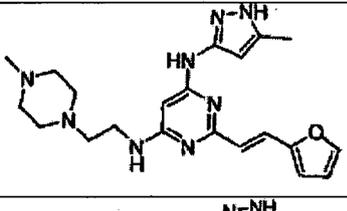
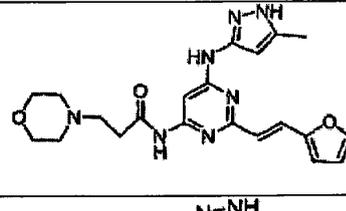
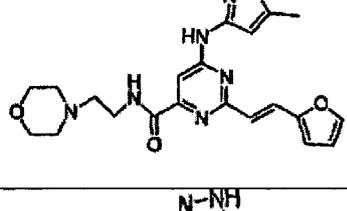
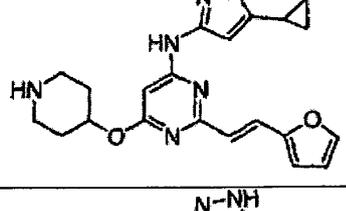
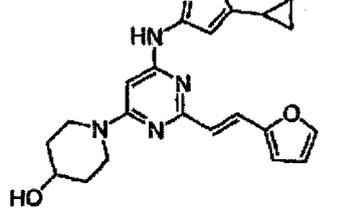
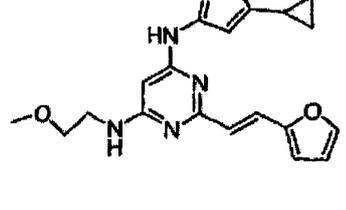
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	

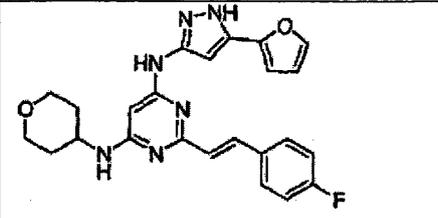
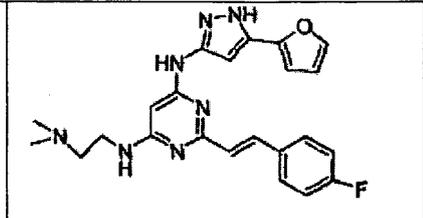
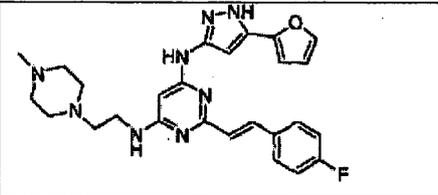
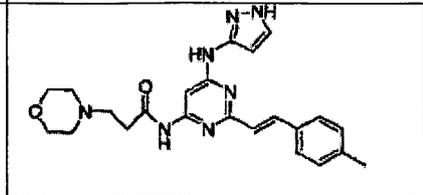
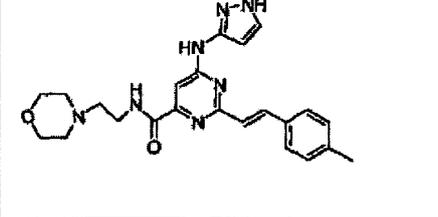
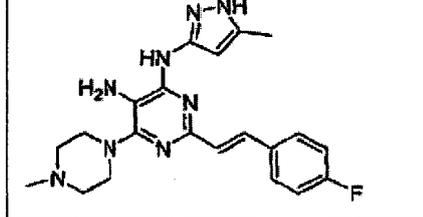
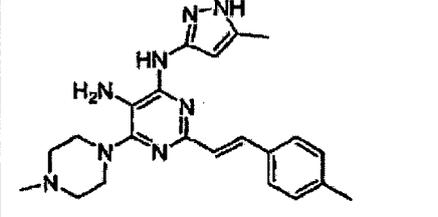
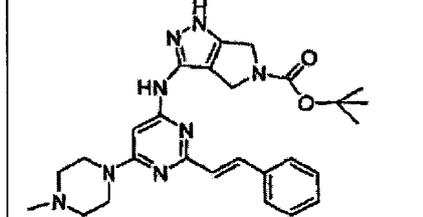
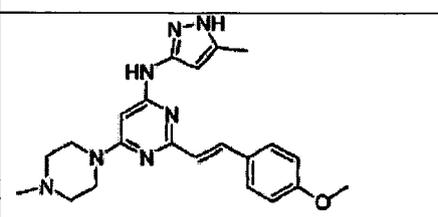
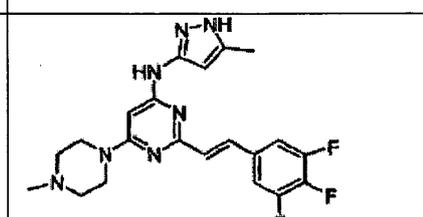
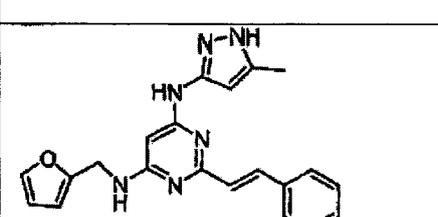
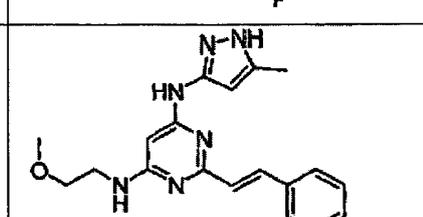
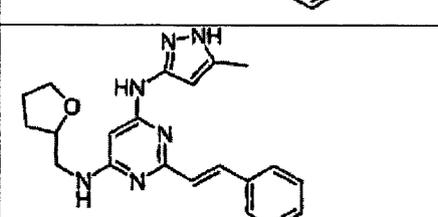
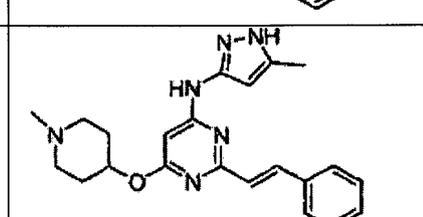
86		87	
88		89	
90		91	
92		93	
94		95	
96		97	

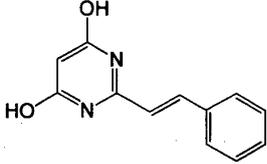
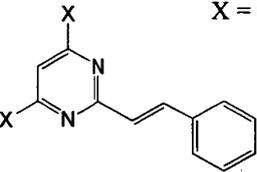
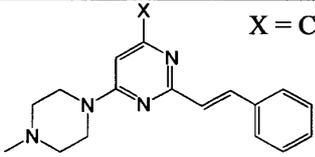
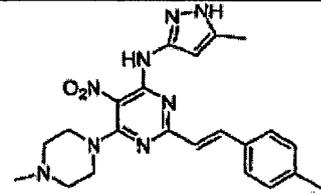
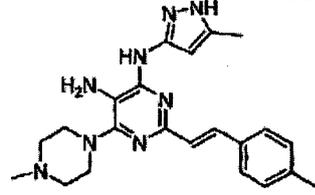
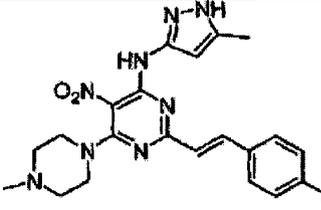
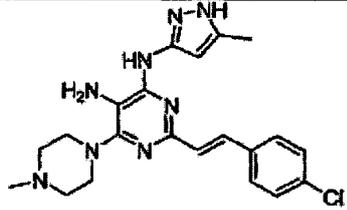
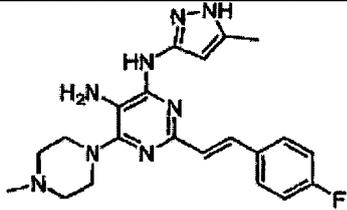
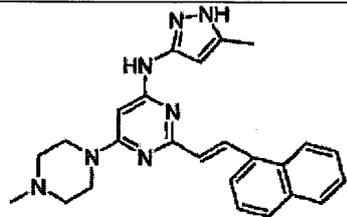
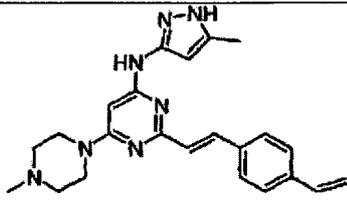
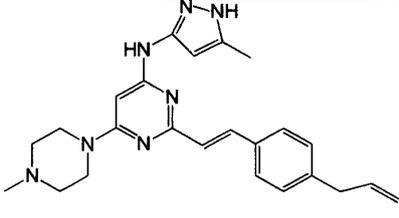
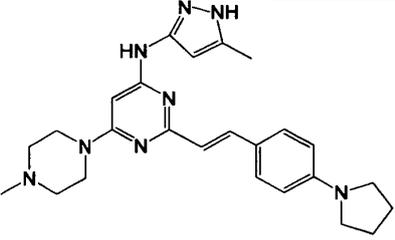
98		99	
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	

110		111	
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	

124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	
134		135	
136		137	

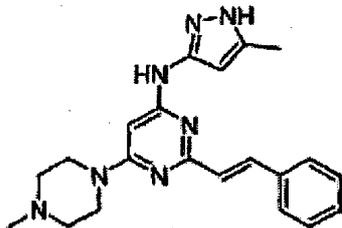
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	
150		151	

152		153	
154		155	
156		157	
158		159	
160		161	
162		163	
164		165	

166		167	
168		169	
170		171	
172		173	
174		175	
176		177	

y sus sales biológicamente aceptables.

3.- Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



o su sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 4.- El compuesto de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que el compuesto comprende partículas que son menores que aproximadamente 2 micrómetros de tamaño medio de partícula.
- 5.- El compuesto de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que el compuesto se incorpora en un polímero biodegradable o no biodegradable.
- 6.- Una composición que comprende un compuesto seleccionado de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, y un aditivo.
- 10 7.- La composición de la reivindicación 6, en la que el aditivo se selecciona de un antioxidante, un tampón, un bacteriostato, un vehículo líquido, un soluto, un agente suspensor, un agente espesante, un agente aromatizante, una gelatina, glicerina, un ligante, un lubricante, un diluyente inerte, un conservante, un agente tensioactivo, un agente dispersante, un polímero biodegradable, o cualquiera de sus combinaciones.
- 15 8.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso para tratar un paciente con una enfermedad, en el que la enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurológica o neurodegenerativa, cáncer, una enfermedad cardiovascular, alergia, asma, o una enfermedad relacionada con hormonas.
- 9.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso para tratar un paciente con un cáncer.
- 20 10.- El compuesto para el uso de la reivindicación 9, en el que el cáncer es un tumor sólido, un tumor portado por la sangre, cáncer de mama, ovario, cérvix, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma macrocítico, carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, hodgkiniano, de células pilosas, de la cavidad bucal, faringe, labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, o leucemia.
- 25 11.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso para tratar un paciente con una enfermedad asociada con una neovascularización no deseada.
- 30 12.- El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad asociada con una neovascularización no deseada comprende la enfermedad neovascular ocular, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo de injertos de córnea, glaucoma neovascular y fibroplasias retrolentales, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia en vitamina A, exceso de utilización de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigion, queratitis seca, síndrome de Sjögren, acné rosácea, filectenulosis, sífilis, infecciones por *Mycobacteria*, degeneración de lípidos, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por *Herpes simplex*, infecciones por *Herpes zoster*, infecciones protozoarias, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, traumatismos, artritis reumatoide, lupus sistémico, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Steven-Johnson, penfigoide, queratotomía radial, o anemia falciforme, sarcoide, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial,
- 35 40 enfermedad obstructiva de la carótida, vitritis/uveítis crónica, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Eales, enfermedad de Bechet, infecciones que provocan una retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, foveas ópticas, enfermedad de Stargart, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, o complicaciones después de láser.
- 45 13.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso para tratar un paciente con una enfermedad inflamatoria asociada con la inflamación.
- 14.- El compuesto para el uso de la reivindicación 13, en el que la enfermedad inflamatoria es una estimulación

- anómala o excesiva de células endoteliales, aterosclerosis, disfunciones vasculares, curación anómala de heridas, trastornos inflamatorios e inmunológicos, enfermedad de Bechet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anómala que acompaña a la artritis reumatoide, enfermedades de la piel, psoriasis, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, fibroplásica retrolental, degeneración macular, rechazo de injertos de córnea, glaucoma neovascular, o síndrome de Osler Weber.
- 5
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento de un paciente con una enfermedad mediada por GSK-3, en el que la enfermedad mediada por GSK-3 es diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada a SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (AML), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia de cardiomicetos, reperfusión/isquemia, o calvicie.
- 10
- 16.- El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en el que el compuesto se administra en forma de un comprimido, una cápsula, una pastilla para chupar, un sello, una disolución, una suspensión, una emulsión, un polvo, un aerosol, un supositorio, un pulverizado, una pastilla, un ungüento, una crema, una pasta, una espuma, un gel, un tampón, un pesario, un gránulo, una píldora grande, un colutorio, o un parche transdérmico.
- 15
- 17.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, para su uso en terapia.
- 18.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicación 1 a 5, y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.
- 20
- 19.- El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 o 18, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurológica o neurodegenerativa, cáncer, una enfermedad cardiovascular, alergia, asma, o una enfermedad relacionada con hormonas.
- 20
- 20.- El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 o 18, para la fabricación de un medicamento para tratar un paciente con
- 25
- 21.- El uso de la reivindicación 20, en el que el cáncer es un tumor sólido, un tumor portado por la sangre, cáncer de mama, ovario, cérvix, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma macrocítico, carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroide, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, hodgkiniano, de células pilosas, de la cavidad bucal, faringe, labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, o leucemia.
- 30
- 22.- El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 o 18, para la fabricación de un medicamento para tratar un paciente con una enfermedad asociada con una neovascularización no deseada.
- 35
- 23.- El uso de la reivindicación 22, en el que la enfermedad asociada con una neovascularización no deseada comprende la enfermedad neovascular ocular, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo de injertos de córnea, glaucoma neovascular y fibroplasias retrolentales, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia en vitamina A, exceso de utilización de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigion, queratitis seca, síndrome de Sjögren, acné rosácea, filectenulosis, sífilis, infecciones por *Mycobacteria*, degeneración de lípidos, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por *Herpes simplex*, infecciones por *Herpes zoster*, infecciones protozoarias, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, traumatismos, artritis reumatoide, lupus sistémico, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Steven-Johnson, penfigoide, queratotomía radial, o anemia falciforme, sarcoide, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, vitritis/uveítis crónica, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Eales, enfermedad de Bechet, infecciones que provocan una retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, foseas ópticas, enfermedad de Stargart, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, o complicaciones después de láser.
- 40
- 45
- 50
- 24.- El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 o 18, para la fabricación de un medicamento para tratar un paciente con una enfermedad inflamatoria asociada con la inflamación.
- 25.- El uso de la reivindicación 24, en el que la enfermedad inflamatoria es una estimulación anómala o excesiva de células endoteliales, aterosclerosis, disfunciones vasculares, curación anómala de heridas, trastornos inflamatorios e inmunológicos, enfermedad de Bechet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anómala que acompaña a la artritis reumatoide, enfermedades de la piel, psoriasis, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, fibroplásica
- 55

retrolental, degeneración macular, rechazo de injertos de córnea, glaucoma neovascular, o síndrome de Osler Weber.

5 26.- El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 o 18, para la fabricación de un medicamento para tratar un paciente con una enfermedad mediada por GSK-3, en el que la enfermedad mediada por GSK-3 es diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada a SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (AML), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia de cardiomicitos, reperfusión/isquemia, o calvicie.

10 27.- El uso de la reivindicación 19, en el que el compuesto se administra en forma de un comprimido, una cápsula, una pastilla para chupar, un sello, una disolución, una suspensión, una emulsión, un polvo, un aerosol, un supositorio, un pulverizado, una pastilla, un ungüento, una crema, una pasta, una espuma, un gel, un tampón, un pesario, un gránulo, una píldora grande, un colutorio, o un parche transdérmico.