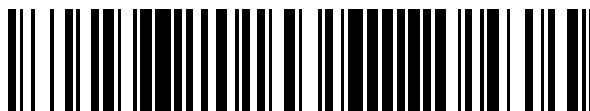


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 677**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2002 E 02724922 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 1363906**

54 Título: **Inhibidores heterocíclicos de ERK2 y usos de los mismos**

30 Prioridad:

09.02.2001 US 267818 P

12.10.2001 US 328768 P

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

30.10.2015

73 Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)

50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

CAO, JINGRONG;
GREEN, JEREMY;
HALE, MICHAEL;
MALTAIS, FRANCOIS;
STRAUB, JUDY;
TANG, QING y
ARONOV, ALEX

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 549 677 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores heterocíclicos de ERK2 y usos de los mismos.

Campo de la invención

5 La presente invención está en el campo de la química medicinal y se refiere a compuestos de pirazol que son inhibidores de la proteína cinasa, en especial inhibidores de ERK, con composiciones que contienen estos compuestos y su uso. Los compuestos son útiles para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades que son aliviadas mediante inhibidores de la proteína cinasa.

Antecedentes de la invención

10 Las proteínas cinasas activadas por mitógeno de mamífero 1 (MAP, por sus siglas en inglés) son cinasas de serina/treonina que median en las rutas de transducción de señales intracelulares (Cobb y Goldsmith, 1995, J Biol. Chem., 270, 14843; Davis, 1995, Mol. Reprod. Dev. 42, 459). Los miembros de la familia de las cinasas MAP comparten similitud de la secuencia y conservan los dominios estructurales, e incluyen ERK2 (cinasa regulada por una señal extracelular), JNK (cinasa N-terminal Jun) y cinasas p38. Las JNKs y las cinasas p38 se activan como res-
15 puesta a las citocinas proinflamatorias TNF-alfa e interleucina-1 y por estrés celular tal como, por ejemplo, choque térmico, hiperosmolaridad, radiación ultravioleta, lipopolisacáridos e inhibidores de la síntesis proteínica (Derijard et al., 1994, Cell 76, 1025; Han et al., 1994, Science 265, 808; Raingeaud et al., 1995, J Biol. Chem. 270, 7420; Shapiro y Dinarello, 1995, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 12230). Por contraste, las ERKs se activan con mitógenos y factores crecimiento (Bokemeyer et al. 1996, Kidney Int. 49, 1187).

20 La ERK2 es una proteína cinasa distribuida ampliamente que consigue una actividad máxima cuando se fosforila tanto Thr183 como Tyr185 mediante la cinasa MAP aguas arriba, MEK1 (Anderson et al., 1990, Nature 343, 651; Crews et al., 1992, Science 258, 478). En el momento de la activación, ERK2 fosforila muchas proteínas reguladoras, entre las que se incluyen las proteínas cinasas Rsk90 (Bjorbaek et al., 1995, J., Biol. Chem. 270, 18848) y MAPKAP2 (Rouse et al., 1994, Cell 78, 1027) y factores de transcripción tales como, por ejemplo, ATF2 (Raingeaud et al., 1996, Mol. Cell Biol. 16, 1247), Elk-1 (Raingeaud et al. 1996), c-Fos (Chen et al., 1993 Proc. Natl. Acad. Sci.
25 USA 90, 10952) y c-Myc (Oliver et al., 1995, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 210, 162). La ERK2 también es una diana aguas abajo de las vías que dependen de Ras/Raf (Moodie et al., 1993, Science 260, 1658) y puede ayudar a transmitir las señales a partir de estas proteínas potencialmente oncogénicas. Se ha mostrado que ERK2 desempeña una función en el control de crecimiento negativo de células de cáncer de mama (Frey y Mulder, 1997, Cancer Res. 57, 628) y se ha reportado una hiperexpresión de ERK2 en el cáncer de mama humano (Sivaraman et al., 1997, J Clin. Invest. 99, 1478). La ERK2 activada también se ha implicado en la proliferación de células de músculo liso de las vías respiratorias estimuladas por endotelina, lo que sugiere una función de esta cinasa en el asma (Whelchel et al., 1997, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16, 589).

35 Aurora-2 es una proteína cinasa de serina/treonina que se ha implicado en el cáncer humano, tal como de colon, de mama y otros tumores sólidos. Se cree que esta cinasa participa en los casos en donde existe una fosforilación proteínica que regula el ciclo celular. Específicamente, Aurora-2 puede desempeñar una función en el control de la segregación precisa de los cromosomas durante la mitosis. Un error en la regulación del ciclo celular puede conducir a una proliferación celular y a otras anomalías. En el tejido de cáncer de colon humano, se ha encontrado que la proteína aurora-2 se hiperexpresa. Véase Bischoff et al., EMBO J., 1998, 17, 3052-3065; Schumacher et al., J. Cell Biol., 1998, 143, 1635-1646; Kimura et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766-13771.

40 La glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3) es una proteína cinasa de serina/treonina que comprende isoformas α y β en donde cada una está codificada por distintos genes [Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793-803 (2000); Kim y Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508-514 (2000)]. La GSK-3 se ha implicado en diversas enfermedades, entre las que se incluyen diabetes, enfermedad de Alzheimer, trastornos del SNC tales como el trastorno maniaco depresivo y enfermedades neurodegenerativas, e hipertrofia del cardiomiocito [documentos WO 99/65897; WO
45 00/38675; y Haq et al., J. Cell Biol. (2000) 151, 117]. Estas enfermedades pueden estar mediadas o ser el resultado, del funcionamiento anormal de ciertas vías de señalización celular en las cuales la GSK-3 desempeña una función. Se ha encontrado que la GSK-3 fosforila y modula la actividad de varias proteínas reguladoras. Estas proteínas incluyen glucógeno sintasa que es la enzima limitante de la velocidad necesaria para la síntesis de glucógeno, la proteína Tau asociada a microtúbulos, el factor de transcripción génica β -catenina, el factor para la iniciación de la traducción eIF2B, así como también la ATP citrato liasa, la axina, el factor de choque térmico 1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB y CEPB α . Estas dianas proteínicas diversas implican a GSK-3 en muchos aspectos del metabolismo, proliferación, diferenciación y desarrollo celular.

55 En una vía mediada por GSK-3 que es relevante para el tratamiento de la diabetes de tipo II, la señalización inducida por insulina conduce a la absorción de glucosa celular y a la síntesis de glucógeno. A lo largo de esta vía, GSK-3 es un regulador negativo de la señal inducida por insulina. Normalmente, la presencia de insulina provoca una inhibición de la fosforilación mediada por GSK-3 y la desactivación de la glucógeno sintasa. La inhibición de GSK-3 conduce a un incremento de la síntesis de glucógeno y de la absorción de glucosa [Klein et al., PNAS, 93, 8455-9 (1996); Cross et al., Biochem. J., 303, 21-26 (1994); Cohen, Biochem. Soc. Trans., 21, 555-567 (1993); Massillon et

al., Biochem J. 299, 123-128 (1994)]. Sin embargo, en un paciente diabético en el que la respuesta a la insulina está deteriorada, la síntesis de glucógeno y la absorción de glucosa no consiguen aumentar a pesar de la presencia de niveles relativamente altos de insulina en sangre. Esto conduce a niveles anormalmente altos de glucosa en sangre con efectos agudos y a largo plazo que por último pueden dar como resultado una enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y ceguera. En estos pacientes, no se presenta la inhibición normal de GSK-3 inducida por insulina. También se ha descrito que la GSK-3 se hiperexpresa en pacientes con diabetes tipo II [documento WO 00/38675]. Se considera que los inhibidores terapéuticos de GSK-3 son útiles para el tratamiento de pacientes diabéticos que padecen una respuesta deteriorada a la insulina.

La actividad de GSK-3 también se ha asociado con la enfermedad de Alzheimer. Esta enfermedad se caracteriza por el péptido β -amiloideo bien conocido y la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares. Los ovillos neurofibrilares contienen proteína Tau hiperfosforilada, en los que Tau se fosforila en sitios anormales. Se ha mostrado que GSK-3 fosforila estos sitios anormales en modelos celulares y animales. Además, se ha mostrado que la inhibición de GSK-3 evita la hiperfosforilación de Tau en las células [Lovestone et al., Current Biology, 4, 1077-86 (1994); Brownlee et al., Neuroreport 8, 3251-55 (1997)]. Por consiguiente, se cree que la actividad de GSK-3 puede estimular la generación de ovillos neurofibrilares y la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Otro sustrato de GSK-3 es la β -catenina que se degrada después de la fosforilación a través de GSK-3. Se han descrito niveles reducidos de α -catenina en pacientes esquizofrénicos y también se han asociado con otras enfermedades relacionadas con el aumento de la muerte de células neuronales [Zhong et al., Nature, 395, 698-702 (1998); Takashima et al., PNAS, 90, 7789-93 (1993); Pei et al., J. Neuropathol. Exp, 56, 70-78 (1997)].

Como resultado de la importancia biológica de GSK-3, existe un interés actual en inhibidores terapéuticamente eficaces de GSK-3. Se han descrito recientemente pequeñas moléculas que inhiben GSK-3 [documentos WO 99/65897 (Chiron) y WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

Se conocen en la bibliografía pirroles sustituidos con arilo. En particular, se han descrito pirroles de tri-arilo (documento US 5.837.719) que tienen actividad antagonista de glucagón. Se han descrito 1,5-diarilpirazoles como inhibidores de p38 (documento WO 9958523).

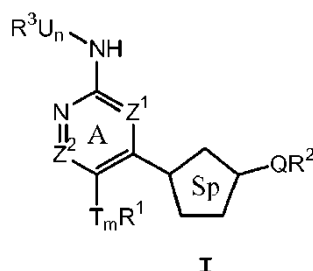
El documento US 5.792.778 se refiere a pirroles de arilo sustituidos en 2, a composiciones que comprenden estos compuestos y a su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por la citocina.

Existe una gran necesidad médica no satisfecha de desarrollar nuevos tratamientos terapéuticos que sean útiles para el tratamiento de diversas afecciones asociadas con la activación de ERK2. Para muchas de estas afecciones las opciones de tratamiento disponibles actualmente son inadecuadas.

Por consiguiente, existe un gran interés en inhibidores novedosos y eficaces de la proteína cinasa, incluyendo ERK2, que sean útiles para tratar diversas afecciones asociadas con la activación de la proteína cinasa.

Descripción de la invención

Actualmente se ha encontrado que los compuestos de esta invención y las composiciones de los mismos son eficaces como inhibidores de la proteína cinasa, en especial como inhibidores de ERK2. Estos compuestos tienen la fórmula general I y se describen con más detalle en las reivindicaciones:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

Sp es un grupo espaciador que comprende un anillo heteroaromático de 5 miembros, en donde el Anillo A y QR² se fijan a Sp en posiciones no adyacentes; y en donde Sp tiene hasta dos sustituyentes R⁶, con la condición que dos átomos en el anillo de carbono que se pueden sustituir en Sp no se sustituyan simultáneamente por R⁶;

Z¹ y Z² se seleccionan cada uno independientemente a partir de N o CH;

T y Q son cada uno un grupo enlazador seleccionado independientemente;

U se selecciona a partir de -NR⁷-, -NR⁷CO-, -NR⁷CONR⁷-, -NR⁷CO₂-, -O-, -CONR⁷-, -CO-, -CO₂-, -OC(O)-, -

NR^7SO_2^- , $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{NR}^7-$ o $-\text{SO}_2-$;

m y n se selecciona cada uno independientemente a partir de cero o uno;

R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, CN, halógeno, R, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, OR u OH;

5 R^2 se selecciona a partir de $-(\text{CH}_2)_y\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(\text{R}^5)_2$, $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(\text{R}^8)\text{CH}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ o $-\text{NR}^4(\text{CH}_2)_y\text{N}(\text{R}^4)_2$;

y es 0-6;

R^3 se selecciona a partir de R^7 , R, $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(\text{R}^8)\text{R}$, CN, $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(\text{R}^8)\text{CH}(\text{R}^5)_2$ o $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(\text{R}^8)\text{N}(\text{R}^4)_2$;

10 cada R se selecciona independientemente a partir de un grupo sustituido opcionalmente, seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo o un anillo heterocíclico que tiene 3-10 átomos en el anillo;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de R, R^7 , $-\text{COR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_y\text{R}^5$ o $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(\text{R}^5)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de R, OR, CO_2R , $(\text{CH}_2)_y\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, OR^7 , SR^7 , NR^7COR^7 , $\text{NR}^7\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, SO_2R^7 , $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, COR^7 , CN o $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$;

15 cada R^6 se selecciona independientemente a partir de R^7 , F, Cl, $(\text{CH}_2)_y\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, OR^7 , SR^7 , NR^7COR^7 , $\text{NR}^7\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, SO_2R^7 , $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, COR^7 , CN o $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} sustituido opcionalmente o dos R^7 en el mismo átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-8 miembros;

20 R^8 se selecciona a partir de R, $(\text{CH}_2)_w\text{OR}^7$, $(\text{CH}_2)_w\text{N}(\text{R}^4)_2$ o $(\text{CH}_2)_w\text{SR}^7$; y

cada w se selecciona independientemente a partir de 0-4.

25 En el sentido en que se utiliza en esta memoria, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique de otra manera. La expresión "sustituido opcionalmente" se utiliza de manera indistinta con la expresión "sustituido o sin sustituir" o con el término "(no) sustituido". A menos que se indique de otra manera, un grupo sustituido opcionalmente puede tener un sustituyente en cada posición del grupo que se puede sustituir y cada sustitución es independiente de la otra.

30 El término "alifático" o "grupo alifático", en el sentido en que se utiliza en esta memoria, significa una cadena lineal o ramificada de hidrocarburo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ que está completamente saturada o que contiene una o varias unidades de insaturación o un hidrocarburo monocíclico $\text{C}_3\text{-C}_8$ o un hidrocarburo bicíclico $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ que está completamente saturado o que contiene una o varias unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en esta memoria como "carbociclo" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de fijación con el resto de la molécula, en donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen pero no se limitan a grupos lineales o ramificados o alquilo, alqueno, alquino e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquil)alqueno.

35 Los términos "alquilo", "alcoxi", "hidroxialquilo", "alcoxialquilo" y "alcoxycarbonilo", utilizados solos o como parte de un resto mayor, incluyen cadenas tanto lineales como ramificadas que contienen de uno a doce átomos de carbono. Los términos "alqueno" y "alquino" utilizados solos o como parte de un resto mayor, incluyen cadenas tanto lineales como ramificadas que contienen de dos a doce átomos de carbono.

40 Los términos "haloalquilo", "haloalqueno" y "haloalcoxi" significan alquilo, alqueno o alcoxi, según pueda ser el caso, sustituidos con uno o varios 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. También el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno que se puede sustituir de un anillo heterocíclico. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido).

El término "arilo" utilizado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. El término "arilo" se puede utilizar de manera indistinta con la expresión "anillo de arilo".

50 El término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterocíclico" en el sentido en que se utiliza en esta memoria, significa

sistemas de anillo no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico que tienen de cinco a catorce miembros en el anillo, en los cuales uno o varios miembros en el anillo es un heteroátomo, en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo.

El término "heteroarilo", utilizado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o varios heteroátomos y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. El término "heteroarilo" se puede utilizar de manera indistinta con la expresión "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático".

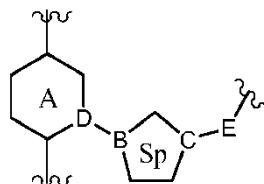
Un grupo arilo (que incluye aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o varios sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo se seleccionan a partir de halógeno, R° , $-OR^\circ$, $-SR^\circ$, 1,2-metilen-dioxi, 1,2-etilendioxi, OH protegido (tal como, aciloxi), fenilo (Ph), Ph sustituido con R° , $-O(Ph)$, $O(Ph)$ sustituido con R° , $-CH_2(Ph)$, $-CH_2(Ph)$ sustituido con R° , $-CH_2CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$ sustituido con R° , $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ CO_2R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-CO_2R^\circ$, $-C(O)R^\circ$, $-C(O)N(R^\circ)_2$, $-OC(O)N(R^\circ)_2$, $-S(O)_2R^\circ$, $-SO_2N(R^\circ)_2$, $-S(O)R^\circ$, $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ SO_2R^\circ$, $-C(=S)N(R^\circ)_2$, $-C(=NH)N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^\circ$ o $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^\circ)(R^\circ)$, en donde cada R° se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, un anillo alifático C_{1-6} sustituido opcionalmente, un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir, fenilo (Ph), $-O(Ph)$ o $-CH_2(Ph)-CH_2(Ph)$, en donde y es 0-6; y V es un grupo enlazador. Los sustituyentes en el grupo alifático de R° se seleccionan a partir de NH_2 , NH (alifático C_{1-4}), N (alifático $C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH, O (alifático C_{1-4}), NO_2 , CN , CO_2H , CO_2 (alifático C_{1-4}), $-O$ (halo alifático C_{1-4}) o halo alifático C_{1-4} .

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o varios sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan a partir de aquellos mencionados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=N-$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2$ (alquilo), $=NNHSO_2$ (alquilo) o $=NR^*$, en donde cada R^* se selecciona independientemente a partir de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} sustituido opcionalmente. Los sustituyentes en el grupo alifático de R^* se seleccionan a partir de NH_2 , NH (alifático C_{1-4}), N (alifático $C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH, O (alifático C_{1-4}), NO_2 , CN , CO_2H , CO_2 (alifático C_{1-4}), $-O$ (halo alifático C_{1-4}) o halo alifático C_{1-4} .

Los sustituyentes en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan a partir de $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $C(=NH)-N(R^+)_2$ o $-NR^+SO_2R^+$; en donde R^+ es hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} sustituido opcionalmente, fenilo (Ph) sustituido opcionalmente, $-O(Ph)$ sustituido opcionalmente, $-CH_2(Ph)$ sustituido opcionalmente, $-CH_2CH_2(Ph)$ sustituido opcionalmente o un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir. Los sustituyentes en el grupo alifático o el anillo de fenilo de R^+ se seleccionan a partir de NH_2 , NH (alifático C_{1-4}), N (alifático $C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH, O (alifático C_{1-4}), NO_2 , CN , CO_2H , CO_2 (alifático C_{1-4}), $-O$ (halo alifático C_{1-4}) o halo alifático C_{1-4} .

La expresión "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada, sustituida opcionalmente, que se puede saturar totalmente o tiene una o varias unidades de insaturación. Los sustituyentes opcionales son como se han descrito anteriormente para un grupo alifático.

La expresión "grupo espaciador" se refiere a un grupo que separa y orienta otras partes de la molécula fijada al mismo, de tal forma que el compuesto interacciona favorablemente con grupos funcionales en el sitio activo de una enzima. En el sentido en que se utiliza en esta memoria, el grupo espaciador separa y orienta el anillo A y QR^2 dentro del sitio activo, de tal forma que pueden formar interacciones favorables con grupos funcionales que existen dentro del sitio activo de la enzima ERK2. Cuando el grupo espaciador es un anillo heteroaromático de 5 miembros, el anillo A y QR^2 se fijan en posiciones no adyacentes "B" y "C" y el anillo de 5 miembros se fija al anillo A en el punto "D" y a QR^2 en el punto "E" como se ilustra a continuación.



De preferencia, la distancia entre "D" y "C" es 3,7 Å, la distancia entre "D" y "E" es 5,0 Å, la distancia entre "B" y "C" es 2,2 Å y la distancia entre "B" y "E" es 3,5 Å, en donde cada una de las distancias descritas anteriormente es más/menos 0,2 Å.

El grupo espaciador mismo también puede formar interacciones adicionales dentro del sitio activo para reforzar la actividad inhibitoria de los compuestos. Por ejemplo, cuando Sp es un pirrol, el pirrol-NH puede formar un enlace de hidrógeno adicional dentro del sitio activo de la enzima ERK2.

La expresión "grupo enlazador" significa un resto orgánico que conecta dos porciones de un compuesto. Los enlazadores normalmente constan de un átomo tal como oxígeno o azufre, una unidad tal como -NH-, -CH₂-, -CO- o una cadena de átomos, como una cadena de alquilideno. La masa molecular de un enlazador está normalmente en el intervalo de aproximadamente 14 a 200. Los ejemplos de enlazadores incluyen una cadena de alquilideno C₁₋₆ saturada o insaturada, que está sustituida opcionalmente y en donde hasta dos átomos de carbono saturados de la cadena se reemplazan opcionalmente por -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONR⁷-, CONR⁷NR⁷-, -CO₂-, -OC(O)-, -NR⁷CO₂-, -O-, -NR⁷CONR⁷-, -OC(O)NR⁷-, -NR⁷NR⁷-, -NR⁷CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁷-, -SO₂NR⁷- o -NR⁷SO₂-.

En el sentido en que se utiliza en esta memoria, el grupo enlazador Q conecta Sp con R². Q también puede formar interacciones adicionales dentro del sitio de unión de ERK2 para reforzar adicionalmente la actividad inhibitoria del compuesto. Cuando Q es un resto que contiene carbonilo, tal como -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CO₂NH-, -CONHNH-, -NHCO-, -OC(O)NH- o -NHCO₂-, el oxígeno del carbonilo forma un enlace de hidrógeno con la lisina 54 en el sitio de unión de ERK2. Cuando Q es un resto que contiene NH tal como -CH₂NH- o -NHNH-, el grupo NH forma un enlace de hidrógeno con un residuo de ácido aspártico 167 en el sitio de unión de ERK2.

R² forma interacciones hidrofóbicas dentro del sitio de unión de ERK2, en especial con los átomos de carbono de la cadena lateral de la lisina 54 y el ácido aspártico 167. R² también puede formar interacciones hidrofóbicas con el anillo rico en glicina que está constituido por los residuos de aminoácidos 33-38. Cuando R² está sustituido, los sustituyentes pueden formar interacciones adicionales dentro del sitio de unión para reforzar la actividad inhibitoria del compuesto. Por ejemplo, cuando un sustituyente en R² es un donador de enlaces de hidrógeno o un aceptor de enlaces de hidrógeno, dicho sustituyente forma un enlace de hidrógeno con moléculas de agua unidas a enzima que existen en el sitio de unión.

T también puede formar interacciones con el sitio de unión de ERK 2 para reforzar adicionalmente la actividad inhibitoria del compuesto. Cuando T es un resto que contiene carbonilo tal como -CO-, -CO₂-, -OCO-, -COCO-, -CONH-, -CO₂NH-, -CONHNH-, -NHCO- o -NHCO₂- o que contiene sulfonilo tal como -SO₂-, -SO₂NH- o -NHOSO₂-, el oxígeno carbonilo o sulfonilo forma un enlace de hidrógeno con el NH de la glutamina 105 en el sitio de unión de ERK2. Cuando T es un resto que contiene NH tal como -CH₂NH- o -NHNH-, el grupo NH forma un enlace de hidrógeno con el carbonilo de la glutamina 105. Cuando T es un grupo hidrofóbico tal como una cadena de alquilo, -O- o -S-, T forma interacciones hidrofóbicas adicionales con los carbonos de la cadena lateral de la glutamina 105, así como también, la isoleucina 84.

Las interacciones de la unión descritas en esta memoria entre los compuestos de esta invención y el sitio de unión de ERK2, se han determinado por programas de formación de modelos moleculares que son conocidos por aquellos con experiencia normal en la técnica. Estos programas de formación de modelos moleculares incluyen QUANTA [Molecular Simulations, Inc., Burlington, Mass., 1992] y SYBIL [Molecular Modeling Software, Tripos, Associates, Inc., St. Louis, Mo., 1992]. En el sentido en que se utiliza en esta memoria, la numeración de los aminoácidos en la enzima ERK2 se corresponde con la inscripción de la base de datos Swiss-Prot con el n° de orden P28482. La base de datos Swiss-Prot es una base de datos internacional de secuencias de proteínas distribuida por el European Bioinformatics Institute (EBI) en Ginebra, Suiza. La base de datos se puede encontrar en www.ebi.ac.uk/swissprot.

Los compuestos de esta invención se limitan a aquellos que son químicamente factibles y estables.

Por lo tanto, una combinación de sustituyentes o variables en los compuestos descritos anteriormente, solo es aceptable si esta combinación da como resultado un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno en el que la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

A menos que se establezca de otra manera, las estructuras descritas en esta memoria también se entiende que incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como también las mezclas enantioméricas y diastoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca de otra manera, las estructuras descritas en esta memoria también se entiende que incluyen compuestos que solo difieren en la presencia de uno o varios átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras con excepción del reemplazo de un hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de carbono por un carbono ¹³C o ¹⁴C enriquecido, están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula I o las sales de los mismos se pueden formular en forma de composiciones. En una realización preferida, la composición es una composición farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición comprende una cantidad de inhibidor de proteína cinasa eficaz para inhibir una proteína cinasa, en particular ERK-2, en una muestra biológica o en un paciente. En otra realización, los compuestos de esta invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos, que comprenden una cantidad del inhibidor de proteína cinasa eficaz para tratar o prevenir una afección mediada por ERK-2 y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, se pueden formular para administrar a un paciente.

El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

La expresión "muestra biológica", en el sentido en que se utiliza en esta memoria, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; preparaciones de una enzima adecuada para análisis *in vitro*; material de una biopsia obtenido a partir de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

- 5 Otro aspecto de esta invención se refiere al tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por ERK-2, que comprende administrar a un paciente que necesita este tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto.

La expresión "afección mediada por ERK-2" o "enfermedad", en el sentido en que se utiliza en esta memoria, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial de la que se sabe que ERK-2 desempeña una función. La expresión "afección mediada por ERK-2" o "enfermedad" también significa aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de ERK-2. Estas afecciones incluyen, sin limitación, cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular que incluye cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedad autoinmune, arterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos que incluyen el asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con hormonas. El término "cáncer" incluye pero no se limita a los siguientes cánceres: mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y pasajes biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, células vellosas, cavidad bucal y de la faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central y leucemia.

Los presentes compuestos y las composiciones que comprenden dichos compuestos son especialmente útiles para tratar una enfermedad que se alivia mediante el uso de un inhibidor de ERK2 u otras proteínas cinasas. Aunque los presentes compuestos se diseñaron como inhibidores de ERK2, se ha encontrado que ciertos compuestos de esta invención también inhiben otras proteínas cinasas como GSK3, Aurora2, Lck, CDK2 y AKT3.

Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de ERK-2 en una muestra biológica, cuyo método comprende poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto.

- 30 Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto, para uso en la inhibición de la actividad de ERK-2 en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Aurora-2.

35 La expresión "afección mediada por Aurora-2" o "enfermedad", en el sentido en que se utiliza en esta memoria, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial de la que se sabe que Aurora desempeña una función. La expresión "expresión mediada por Aurora-2" o "enfermedad", también significa aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de Aurora-2. Estas afecciones incluyen, sin limitación, el cáncer. El término "cáncer" incluye pero no se limita a los siguientes cánceres: de colon, mama, estómago y ovario.

40 Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de Aurora-2 en una muestra biológica, cuyo método comprende poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto, para uso en la inhibición de la actividad de Aurora-2 en un paciente.

45 Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por GSK-3.

La expresión "afección mediada por GSK-3" o "enfermedad", en el sentido en que se utiliza en esta memoria, significa cualquier enfermedad u otra afección o estado perjudicial del que se sabe que GSK-3 desempeña una función. Estas enfermedades o afecciones incluyen, sin limitación, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés), esquizofrenia, hipertrofia de cardiomiocitos, reperfusión/isquemia y calvicie.

55 Un aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para reforzar la síntesis de glucógeno y/o disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente que lo requiere. Este uso es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro uso se refiere a la inhibición de

la producción de proteína Tau hiperfosforilada, que es útil para detener o retardar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Otro uso se refiere a la inhibición de la fosforilación de β -catenina, que es útil para tratar la esquizofrenia.

Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de GSK-3 en una muestra biológica, cuyo método comprende poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de fórmula I.

- 5 Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto, para uso en la inhibición de la actividad de GSK-3 en un paciente.

La inhibición de la actividad cinasa de ERK2, Aurora2, CDK2, GSK-3, Lck o AKT3 en una muestra biológica es útil para una variedad de fines que son conocidos por una persona con experiencia en la técnica. Ejemplos de tales fines incluyen pero no se limitan a transfusión sanguínea, trasplante de órganos, almacenamiento de especímenes biológicos y análisis biológicos.

La expresión "soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un soporte, un adyuvante o un vehículo no tóxico que se puede administrar a un paciente, junto con un compuesto de esta invención y que no destruye la actividad farmacológica del mismo.

- 15 La cantidad eficaz para inhibir una proteína cinasa, por ejemplo, Aurora-2 y GSK-3, es una que inhibe de forma medible la actividad de la cinasa cuando se compara con la actividad de la enzima en ausencia de inhibidor. Se puede utilizar cualquier método para determinar la inhibición, tal como en los Ejemplos de Ensayos Biológicos descritos más adelante.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en estas composiciones farmacéuticas incluyen pero sin limitación a: intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, glicérido parcial, mezclas de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato de sodio, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

- 25 Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante rociado para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral", en el sentido en que se utiliza en esta memoria, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. De preferencia, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

30 Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden estar en suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en este campo, utilizando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles, no volátiles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave entre los que se incluyen mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes de dispersión similares que por lo general se utilizan en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, entre las que se incluyen emulsiones y suspensiones. También se pueden utilizar para los fines de la formulación otros tensioactivos utilizados normalmente, tales como Tweens[®], Spans[®] y otros agentes emulsionantes o intensificadores de la biodisponibilidad que se utilizan normalmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras formas de dosificación, farmacéuticamente aceptables.

- 40 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma de dosificación aceptable oralmente, entre las que se incluyen pero sin limitación: cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio.

Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

- 55 Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Éstas se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo 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 tópicamente, en especial cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos a los que se tiene acceso fácilmente mediante aplicación tópica, que incluyen enfermedades oculares, cutáneas o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede llevar a cabo en una formulación para supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación adecuada para enema. También se pueden utilizar parches tópicamente transdérmicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o varios vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen pero sin limitación, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, compuesto de propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetilésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, con ajuste de pH, o, de preferencia, como soluciones en solución salina estéril isotónica, con ajuste de pH, ya sea con o sin un agente conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento tal como petrolato.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar mediante aerosol o inhalación nasal. Estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros agentes conservantes adecuados, estimuladores de la absorción para intensificar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Además de los compuestos de esta invención, también se pueden emplear, en las composiciones para tratar o prevenir las enfermedades o trastornos identificados anteriormente, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención que, en el momento de la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito activo de forma inhibitoria o un residuo del mismo. Las sales particularmente favorecidas son aquellas que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención, cuando estos compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado oralmente se pueda absorber más fácilmente en la sangre) o que refuerzan el suministro del compuesto precursor a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con relación a las especies precursoras.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas, farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales ácidas adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque en sí mismos no sean farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como productos intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Las sales obtenidas a partir de bases adecuadas incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio y potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), sales de amonio y N^+ (alquilo C_{1-4}). Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico, de los compuestos descritos en esta memoria. Mediante esta cuaternización se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite.

La cantidad de inhibidor de la proteína cinasa que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación individual, variará dependiendo del paciente tratado y del modo particular de administración. De preferencia, las composiciones se deben preparar de tal forma que una dosificación entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día se pueda administrar a un paciente que recibe estas composiciones.

También se debe entender que una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular, dependerán de una variedad de factores, entre los que se incluye la actividad del compuesto específico empleado, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combina-

ción de fármacos y el juicio del médico que esté tratando y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de inhibidor también dependerá del compuesto particular en la composición.

Los inhibidores de cinasa de esta invención o las composiciones farmacéuticas de los mismos también se pueden incorporar en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. Por ejemplo, se han utilizado las endoprótesis vasculares para superar la restenosis (reestrechamiento de la pared vascular después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que utilizan endoprótesis vasculares u otros dispositivos implantables tienen riesgo de formación de coágulos o activación de plaquetas. Estos efectos no deseados se pueden evitar o se pueden mitigar recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de cinasa. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en los documentos de patentes de Estados Unidos 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son normalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, poli(ácido láctico), acetato etilvinílico y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden recubrirse opcionalmente mediante una cubierta adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada a la composición. Los dispositivos implantables recubiertos con un inhibidor de cinasa de esta invención son otra realización de la presente invención.

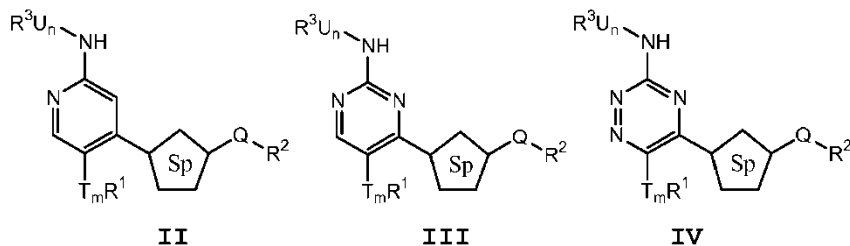
Dependiendo de la afección mediada por la proteína cinasa particular que será tratada o evitada, se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar o prevenir esa afección, junto con los inhibidores de esta invención. Por ejemplo, en el tratamiento del cáncer, otros agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos se pueden combinar con los inhibidores de proteína cinasa de esta invención para el tratamiento del cáncer. Estos agentes incluyen, sin limitación, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecán, taxol, interferones y derivados de platino.

Otros ejemplos de agentes inhibidores de esta invención que también se pueden combinar incluyen, sin limitación, agentes para el tratamiento de la diabetes tales como insulina o análogos de insulina, en forma inyectable o por inhalación, glitazonas, inhibidores de alfa-glucosidasa, biguanidas, sensibilizadores de insulina y sulfonil ureas; agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalacina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalacina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsiantes, bloqueadores de canales iónicos, riluzol y agentes anti-Parkinsonianos; agentes para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular tales como beta-bloqueantes, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de canales de calcio y estatinas; agentes para el tratamiento de una enfermedad hepática tales como corticoesteroides, colestiramina, interferones y agentes anti-víricos; agentes para el tratamiento de trastornos sanguíneos tales como corticoesteroides, agentes anti-leucémicos y factores de crecimiento; y agentes para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia tales como gammaglobulina.

Esos agentes adicionales se pueden administrar por separado desde la composición que contiene el inhibidor de proteína cinasa, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden formar parte de una forma de dosificación individual, mezclados junto con el inhibidor de la proteína cinasa de esta invención en una composición individual.

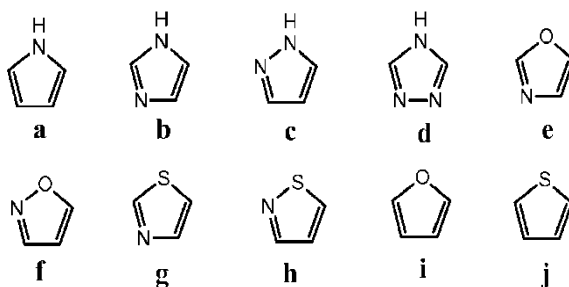
Los compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas alternativas. A menos que se indique de otra manera, la representación de cualquier tautómero significa incluir el otro.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I en donde el Anillo A es un anillo de piridina (II), pirimidina (III) o triazina (IV), como se muestra a continuación:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Sp, T_mR^1 , R^2 , U_nR^3 , Q y T son como se han descrito anteriormente.

Ejemplos de grupos Sp adecuados de fórmula I incluyen pirrol (a), imidazol (b), pirazol (c), triazol (d), oxazol (e), isoxazol (f), 1,3-tiazol (g), 1,2-tiazol (h), furano (i) y tiofeno (j), como se muestra a continuación:



en donde uno de **a** hasta **j** se sustituye opcionalmente con R^6 .

5 Los grupos $T_m R^1$ preferidos de fórmula I se seleccionan a partir de hidrógeno, $N(R^4)_2$, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Cuando R^1 es un fenilo o un grupo alifático sustituido opcionalmente, los sustituyentes preferidos en el fenilo o el grupo alifático son R^7 , halo, nitro, alcoxi y amino. Los grupos $T_m R^1$ preferidos son metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH_2OCH_3 , CH_2OH , NH_2 , $NHCH_3$, $NHAc$, $NHC(O)NHCH_3$ y CH_2NHCH_3 . Los grupos $T_m R^1$ más preferidos de fórmula I son aquellos mencionados en la Tabla 1 más adelante.

10 Los grupos preferidos de fórmula I son hidrógeno, carbociclilo, $-CH(R^8)R$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-4} , un anillo arilo heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros. Ejemplos de estos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, bencilo, isoxazolilo, tetrahidrofuranilo e isopropilo. Cuando R^3 es fenilo sustituido opcionalmente, los sustituyentes preferidos en el anillo de fenilo son halógeno, alquilo, alcoxi, aloalquilo, Obencilo, Ofenilo, OCF_3 , OH, SO_2NH_2 y metilendioxi. Cuando R^3 es $-CH(R^8)R$, ejemplos de estos grupos incluyen $-CH(CH_2OH)$ fenilo, $-CH(CH_2OH)$ etilo, $-CH(CH_2OH)_2$, $-CH(CH_2OH)$ isopropilo y $-CH(CH_2OH)CH_2$ ciclopropilo. Los grupos $U_n R^3$ preferidos, cuando están presentes, son $-CH_2-$, $-O-$, $-NR^7-$, $-NHCO-$ y $-NHCO_2-$. Los grupos $U_n R^3$ más preferidos de fórmula I son aquellos mencionados en la Tabla 1 más adelante.

20 Cuando R^2 es R^5 , los grupos R^5 preferidos son pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo y piperazin-1-ilo, 4-metil[1,4]diazepan-1-ilo, 4-fenil-piperazin-1-ilo, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente. Cuando R^2 es $(CH_2)_y R^5$, $(CH_2)_y CH(R^5)_2$ o $-N(R^4)_2$, los grupos R^5 preferidos se seleccionan adicionalmente a partir de piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, imidazolilo, furan-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidrofuran-2-ilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ e isopropilo, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente. Los sustituyentes preferidos en R^5 son $-OH$, piridilo, piperidinilo y fenilo sustituido opcionalmente. Cuando R^2 es $-(CH_2)_y CH(R^8)CH(R^5)_2$, los grupos R^8 preferidos son R^7 y OR^7 tales como OH y CH_2OH y los grupos R^5 preferidos son como se han descrito anteriormente. Los grupos $-(CH_2)_y CH(R^8)CH(R^5)_2$ preferidos de fórmula I son $-CH(OH)CH(OH)$ fenilo y $-CH(Me)CH(OH)$ fenilo. Otros grupos $-QR^2$ preferidos son aquellos mencionados en la Tabla 1 más adelante.

Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos que tienen una o varias, de mayor preferencia más de una y con la máxima preferencia todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

- 30 (a) R^3 es hidrógeno, carbociclilo, $-CH(R^8)R$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-4} , un grupo heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;
- (b) $T_m R^1$ es hidrógeno, amino, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;
- (c) Q es $-CO-$, $-CO_2-$, $-CONH-$, $OC(O)NH-$, $-C(O)ONH-$ o $-CONHNH-$;
- 35 (d) R^2 es $-NR^4(CH_2)_y N(R^4)_2$, $-(CH_2)_y R^5$, $-(CH_2)_y CH(R^5)_2$ o $-(CH_2)_y CH(R^8)CH(R^5)_2$;
- (f) R^4 es R, R^7 o $-(CH_2)_y CH(R^5)_2$; y
- (g) R^5 es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 5-6 miembros.

40 Los compuestos más preferidos de fórmula I son aquellos que tienen una o varias, de mayor preferencia más de una o con la máxima preferencia todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

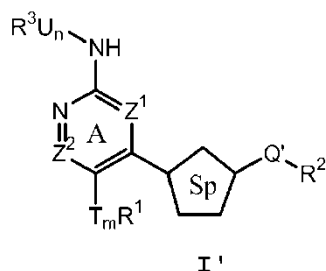
- (a) R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, isopropilo, $-CH(CH_2OH)$ fenilo, $-CH(CH_2OH)$ etilo, $-CH(CH_2OH)_2$, $-CH(CH_2OH)$ isopropilo, $-CH(CH_2OH)CH_2$ ciclopropilo o un grupo fenilo, bencilo o isoxazolilo sustituido opcionalmente;
- 45 (b) $T_m R^1$ se selecciona a partir de fenilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH_2OCH_3 , CH_2OH , OH, NH_2 , $NHCH_3$, $NHAc$, $NHC(O)NHCH_3$ o CH_2NHCH_3 sustituido opcionalmente;

(c) Q es -CO- o -CONH-;

(d) R^2 es $-(CH_2)_yR^5$, $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$ o $-(CH_2)_yCH(R^8)CH(R^5)_2$ en donde R^8 es OH o CH_2OH ; y

5 (e) R^5 es $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, isopropilo o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil[1,4]diazepan-1-ilo, fenil-piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, imidazolilo, furan-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidrofuran-2-ilo, ciclohexilo, fenilo o bencilo.

Una realización preferida de esta invención - que se define con más detalle en las reivindicaciones - se refiere a los compuestos de fórmula I':



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

Sp es un grupo espaciador que comprende un anillo heteroaromático de 5 miembros, en donde el Anillo A y $Q'R^2$ se fijan a Sp en posiciones no adyacentes; y en donde Sp tiene hasta dos sustituyentes R^6 , con la condición de que dos átomos en el anillo de carbono que se pueden sustituir en Sp no se sustituyen simultáneamente con R^6 ;

15 Z^1 y Z^2 cada uno se selecciona independientemente a partir de N o CH;

Q' se selecciona a partir de $-CO_2^-$, $-C(O)NR^7$ o $-SO_2NR^7$;

T es un grupo enlazador;

U se selecciona a partir de $-NR^7$, $-NR^7CO$, $-NR^7CONR^7$, $-NR^7CO_2$, $-O$, $-CONR^7$, $-CO$, $-CO_2$, $-OC(O)$, $-NRSO_2$, $-SO_2NR^7$, $-NR^7SO_2NR^7$ o $-SO_2$;

20 m y n cada uno se selecciona independientemente a partir de cero o uno;

R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, CN, halógeno, R, $N(R^7)_2$, OR u OH;

R^2 se selecciona a partir $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$ o $-(CH_2)_yCH(R^8)CH(R^5)_2$;

y es 0-6;

R^3 se selecciona a partir de R^7 , R, $-(CH_2)_yCH(R^8)R$, CN, $-(CH_2)_yCH(R^8)CH(R^5)_2$ o $-(CH_2)_yCH(R^8)N(R^4)_2$;

25 cada R se selecciona independientemente a partir de un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-6} , arilo C_{1-6} , un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo o un anillo de heterociclilo que tiene 3-10 átomos en el anillo;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de R, R^7 , $-COR^7$, $-CO_2R$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2R^7$, $-(CH_2)_yR^5$ o $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$;

30 cada R^5 se selecciona independientemente a partir de R, OR, CO_2R , $(CH_2)_yN(R^7)_2$, $N(R^7)_2$, OR^7 , SR^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CON(R^7)_2$, $CON(R^7)_2$, SO_2R^7 , $NR^7SO_2R^7$, COR^7 , CN o $SO_2N(R^7)_2$;

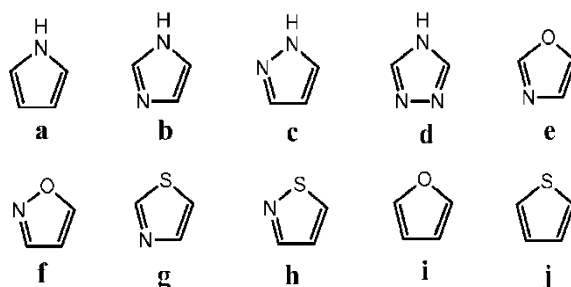
cada R^6 se selecciona independientemente a partir de R^7 , F, Cl, $(CH_2)_yN(R^7)_2$, $N(R^7)_2$, OR^7 , SR^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CON(R^7)_2$, $CON(R^7)_2$, SO_2R^7 , $NR^7SO_2R^7$, COR^7 , CN o $SO_2N(R^7)_2$;

35 cada R^7 se selecciona independientemente a partir de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} sustituido opcionalmente o dos R^7 en el mismo nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

R^8 se selecciona a partir de R, $(CH_2)_wOR^7$, $(CH_2)_wN(R^4)_2$ o $(CH_2)_wSR^7$; y

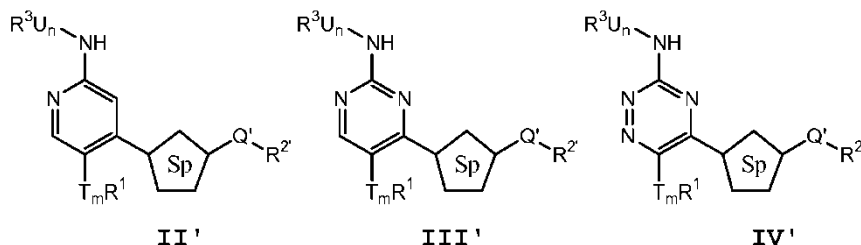
cada w se selecciona independientemente a partir de 0-4.

Ejemplos de grupos Sp adecuados de fórmula I' incluyen pirrol (a), imidazol (b), pirazol (c), triazol (d), oxazol (e), isoxazol (f), 1,3-tiazol (g), 1,2-tiazol (h), furano (i) y tiofeno (j), como se muestran a continuación:



5 en donde cada uno de a hasta j se sustituye opcionalmente con R⁶.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I' en donde el Anillo A es un anillo de piridina (II'), pirimidina (III') o triazina (IV') como se muestra a continuación:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Sp, T_mR¹, Q'R² y U_nR³ son como se han descrito anteriormente.

Los grupos R⁵ preferidos de fórmula I' son R u OR⁷. Ejemplos de estos grupos incluyen OH, CH₂OH, grupos carbocíclico o anillos de arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, sustituidos opcionalmente, tales como fenilo, piridilo y ciclohexilo.

15 Los grupos R⁸ preferidos de fórmula I' son R y OR⁷, en donde R es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C₁₋₄, un grupo heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Ejemplos de estos grupos incluyen fenilo, metilo, etilo, OH y CH₂OH. Los sustituyentes preferidos en el anillo arilo o heteroarilo de R⁵ son halógeno, haloalquilo, OR⁹ y R⁹.

20 Los grupos T_mR¹ preferidos de fórmula I' son hidrógeno N(R⁴)₂, OH, un grupo carbocíclico de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C₁₋₆ o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Cuando R¹ es un grupo fenilo o alifático sustituido opcionalmente, los sustituyentes preferidos en el grupo fenilo o alifático son R⁷, halo, nitro, alcoxi y amino. Los grupos T_mR¹ preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH₂OCH₃, CH₂OH, NH₂, NHCH₃, NHAc, NHC(O)NHCH₃ y CH₂NHCH₃. Los grupos T_mR¹ más preferidos de fórmula I' son aquellos mencionados más adelante en la Tabla 1.

25 Los grupos R³ preferidos de fórmula I' son hidrógeno, carbocíclico, -CH(R⁸)R o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C₁₋₄, heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Ejemplos de estos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, bencilo, isoxazolilo, tetrahidrofuranilo e isopropilo. Cuando R³ es fenilo sustituido opcionalmente, los sustituyentes preferidos en el anillo de fenilo son halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, Obencilo, Ofenilo, OCF₃, OH, SO₂NH₂ y metilendioxo. Cuando R³ es -CH(R⁸)R, ejemplos de estos grupos incluyen -CH(CH₂OH)fenilo, -CH(CH₂OH)etilo, -CH(CH₂OH)₂, -CH(CH₂OH)isopropilo y -CH(CH₂OH)CH₂ciclopropilo. Los grupos U_n preferidos, cuando están presentes, son -CH₂-, -O-, -NR⁷-, -NHCO- y -NHCO₂-. Los grupos U_nR³ más preferidos de fórmula I' son aquellos mencionados más adelante en la Tabla 1.

Los compuestos preferidos de fórmula I' son aquellos que tienen una o más, de mayor preferencia más de una y con la máxima preferencia todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

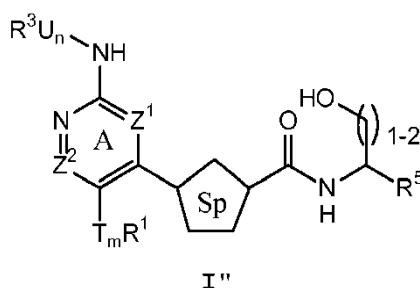
- 35 (a) R³ es hidrógeno, carbocíclico, -CH(R⁸)R o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C₁₋₄, heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;
- (b) T_mR¹ es hidrógeno, amino, OH, carbocíclico de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C₁₋₆ o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y
- (c) R⁵ es R u OR⁷, en donde R es un grupo carbocíclico o un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros susti-

tuido opcionalmente.

Los compuestos más preferidos de fórmula I' son aquellos que tienen una o más, de mayor preferencia más de una y con la máxima preferencia todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

- 5 (a) R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, isopropilo, -CH(CH₂OH)fenilo, -CH(CH₂OH)etilo, -CH(CH₂OH)₂, -CH(CH₂OH)isopropilo, -CH(CH₂OH)CH₂ciclopropilo o un grupo fenilo, bencilo o isoxazolilo sustituido opcionalmente;
- (b) $T_m R^1$ se selecciona a partir de fenilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH₂OCH₃, CH₂OH, OH, NH₂, NHCH₃, NHAc, NHC(O)NHCH₃ o CH₂NHCH₃ sustituido opcionalmente; y
- 10 (c) R^5 es OH, CH₂OH, un grupo carbocíclico o un anillo de fenilo o piridilo sustituido opcionalmente y Q' es C(O)NH.

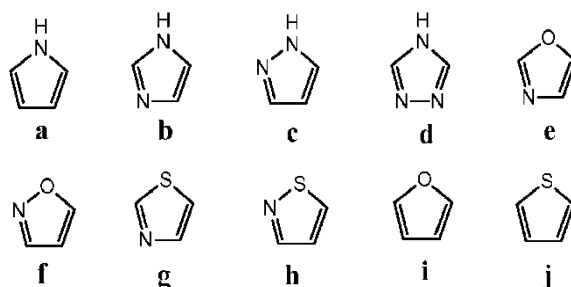
Otra realización preferida de esta invención - definida con más detalle en las reivindicaciones - se refiere a los compuestos de fórmula I'':



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

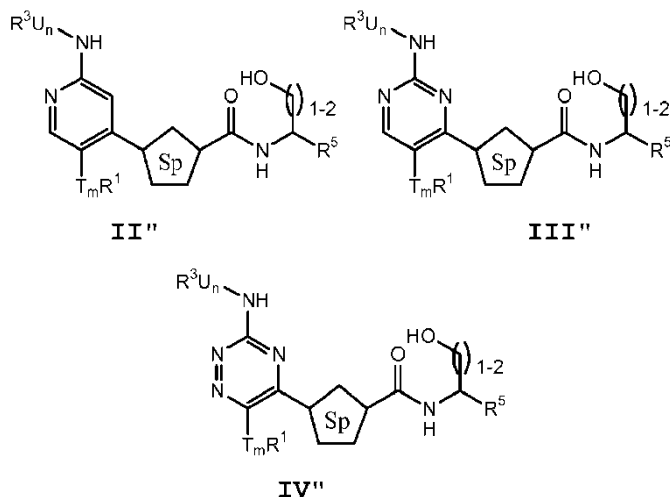
- 15 Sp es un grupo espaciador que comprende un anillo heteroaromático de 5 miembros, en donde el Anillo A y C(O)NHCH[(CH₂)₁₋₂OH]R⁵ se han fijado a Sp en posiciones no adyacentes; y en donde Sp tiene hasta dos sustituyentes R⁶, con la condición de que dos átomos en el anillo de carbono que se pueden sustituir en Sp no se sustituyan simultáneamente con R⁶;
- Z¹ y Z² cada uno se selecciona independientemente a partir de N o CH;
- 20 T es un grupo enlazador;
- U se selecciona a partir de -NR⁷-, -NR⁷CO-, -NR⁷CONR⁷-, -NR⁷CO₂-, -O-, -CONR⁷-, -CO-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRSO₂-, -SO₂NR⁷-, -NR⁷SO₂NR⁷- o -SO₂-;
- m y n cada uno se selecciona independientemente a partir de cero o uno;
- R¹ se selecciona a partir de hidrógeno, CN, halógeno, R, N(R⁷)₂, OR u OH;
- 25 R³ se selecciona a partir de R⁷, R, -(CH₂)_yCH(R⁸)R, CN, -(CH₂)_yCH(R⁸)CH(R⁵)₂ o -(CH₂)_yCH(R⁸)N(R⁴)₂;
- cada R se selecciona independientemente a partir de un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C₁₋₆, arilo C₁₋₆, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo o un anillo heterocíclico que tiene 3-10 átomos en el anillo;
- 30 cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de R, R⁷, -COR⁷, -CO₂R, -CON(R⁷)₂, -SO₂R⁷, -(CH₂)_yR⁵ o -(CH₂)_yCH(R⁵)₂;
- cada R⁵ se selecciona independientemente a partir de R, OR, CO₂R, (CH₂)_yN(R⁷)₂, N(R⁷)₂, OR⁷, SR⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CON(R⁷)₂, CON(R⁷)₂, SO₂R⁷, NR⁷SO₂R⁷, COR⁷, CN o SO₂N(R⁷)₂;
- cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de R⁷, F, Cl, (CH₂)_yN(R⁷)₂, N(R⁷)₂, OR⁷, SR⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CON(R⁷)₂, CON(R⁷)₂, SO₂R⁷, NR⁷SO₂R⁷, COR⁷, CN o SO₂N(R⁷)₂;
- 35 cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ sustituido opcionalmente, o dos R⁷ en el mismo átomo de nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-8 miembros;
- R⁸ se selecciona a partir de R, (CH₂)_wOR⁷, (CH₂)_wN(R⁴)₂ o (CH₂)_wSR⁷; y
- cada w se selecciona independientemente a partir de 0-4.

Ejemplos de grupos Sp adecuados de fórmula I" incluyen pirrol (**a**), imidazol (**b**), pirazol (**c**), triazol (**d**), oxazol (**e**), isoxazol (**f**), 1,3-tiazol (**g**), 1,2-tiazol (**h**), furano (**i**) y tiofeno (**j**), como se muestra a continuación:



5 en donde cada uno de **a** hasta **j** se sustituye opcionalmente con R⁶.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I", en donde el Anillo A es un anillo de piridina (II"), pirimidina (III") o triazina (IV") como se muestra a continuación:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Sp, T_mR¹, U_nR³ y R⁵ son como se han descrito anteriormente.

Los grupos T_mR¹ preferidos de fórmula I" son hidrógeno, N(R⁴)₂, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C₁₋₆ o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Cuando R¹ es un grupo fenilo o alifático sustituido opcionalmente, los sustituyentes preferidos en el grupo fenilo o alifático son R⁷, halo, nitro, alcoxi y amino. Ejemplos de grupos T_mR¹ preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH₂OCH₃, CH₂OH, NH₂, NHCH₃, NHAc, NHC(O)NHCH₃ y CH₂NHCH₃. Los grupos T_mR¹ más preferidos de fórmula I" son aquellos mencionados más adelante en la Tabla 1.

Los grupos R³ preferidos de fórmula I" son hidrógeno, carbociclilo, -CH(R⁸)R o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C₁₋₄, heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Ejemplos de estos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, bencilo, isoxazolilo, tetrahidrofurano e isopropilo. Cuando R³ es fenilo sustituido opcionalmente, los sustituyentes preferidos en el anillo de fenilo son halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, Obencilo, Ofenilo, OCF₃, OH, SO₂NH₂ y metilendioxi. Cuando R³ es -CH(R⁸)R, los ejemplos de estos grupos incluyen -CH(CH₂OH)fenilo, -CH(CH₂OH)etilo, -CH(CH₂OH)₂, -CH(CH₂OH)isopropilo y -CH(CH₂OH)CH₂ciclopropilo. Los grupos U_n preferidos, cuando están presentes, son -CH₂-, -O-, -NR⁷-, -NHCO- y -NHCO₂-. Los grupos U_nR³ más preferidos de fórmula I" son aquellos mencionados en la Tabla 1 más adelante.

Los grupos R⁵ preferidos de fórmula I" son anillos de arilo, heteroarilo y carbocíclico de 6 miembros, sustituidos opcionalmente, como fenilo, piridilo y ciclohexilo.

Los compuestos preferidos de fórmula I" son aquellos que tienen una o más, de mayor preferencia más de una y con la máxima preferencia todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

(a) R³ es hidrógeno, carbociclilo, -CH(R⁸)R o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C₁₋₄, heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

(b) T_mR¹ es hidrógeno, N(R⁴)₂, OH, un grupo carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcional-

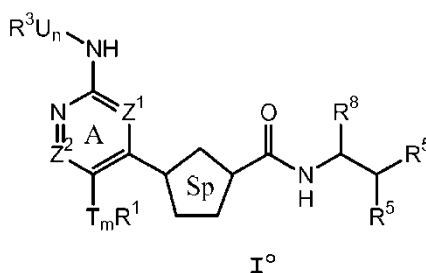
mente seleccionado a partir de un grupo alifático C₁₋₆ o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

(c) R⁵ es un anillo arilo, heteroarilo o carbocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente.

Los compuestos más preferidos de fórmula I^o son aquellos que tienen una o más, de mayor preferencia más de una y con la máxima preferencia todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

- 5 (a) R³ se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, isopropilo, -CH(CH₂OH)fenilo, -CH(CH₂OH)etilo, -CH(CH₂OH)₂, -CH(CH₂OH)isopropilo, -CH(CH₂OH)CH₂ciclopropilo o un grupo fenilo o bencilo sustituido opcionalmente;
- (b) T_mR¹ se selecciona a partir de fenilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH₂OCH₃, CH₂OH, NH₂, NHCH₃, NHAc, NHC(O)NHCH₃ o CH₂NHCH₃ sustituidos opcionalmente; y
- 10 (c) R⁵ es ciclohexilo o un anillo de fenilo o piridilo sustituido opcionalmente.

Otra realización preferida de esta invención - definida con más detalle en las reivindicaciones - se refiere a compuestos de fórmula I^o:

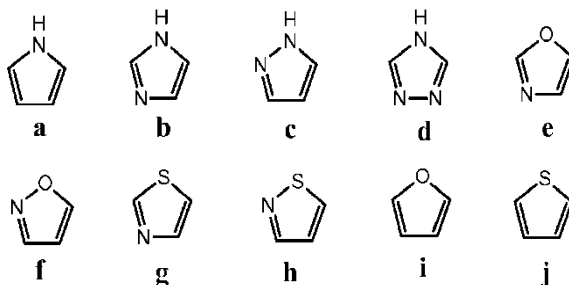


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

- 15 Sp es un grupo espaciador que comprende un anillo heteroaromático de 5 miembros, en donde el Anillo A y C(O)NHCH(R⁸)CH(R⁵)₂ se fijan a Sp en posiciones no adyacentes; y en donde Sp tiene hasta dos sustituyentes R⁶, con la condición de que dos átomos en el anillo de carbono que se pueden sustituir en Sp no se sustituyan simultáneamente con R⁶.
- Z¹ y Z² cada uno se selecciona independientemente a partir de N o CH;
- 20 T es un grupo enlazador;
- U se selecciona a partir de NR⁷-, -NR⁷CO-, -NR⁷CONR⁷-, -NR⁷CO₂-, -O-, -CONR⁷-, -CO-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRSO₂-, -SO₂NR⁷-, -NR⁷SO₂NR⁷- o -SO₂-;
- m y n cada uno se selecciona independientemente a partir de cero o uno;
- R¹ se selecciona a partir de hidrógeno, CN, halógeno, R, N(R⁷)₂, OR u OH;
- 25 y es 0-6;
- R³ se selecciona a partir de R⁷, R, -(CH₂)_yCH(R⁸)R, CN, -(CH₂)_yCH(R⁸)CH(R⁵)₂ o -(CH₂)_yCH(R⁸)N(R⁴)₂;
- cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de R, R⁷, -COR⁷, -CO₂R, -CON(R⁷)₂, -SO₂R⁷, -(CH₂)_yR⁵ o -(CH₂)_yCH(R⁵)₂;
- 30 cada R se selecciona independientemente a partir de un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C₁₋₆, arilo C₁₋₆, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo o un anillo heterociclilo que tiene 3-10 átomos en el anillo;
- cada R⁵ se selecciona independientemente a partir de R, OR, CO₂R, (CH₂)_yN(R⁷)₂, N(R⁷)₂, OR⁷, SR⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CON(R⁷)₂, CON(R⁷)₂, SO₂R⁷, NR⁷SO₂R⁷, COR⁷, CN o SO₂N(R⁷)₂;
- 35 cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de R⁷, F, Cl, (CH₂)_yN(R⁷)₂, N(R⁷)₂, OR⁷, SR⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CON(R⁷)₂, CON(R⁷)₂, SO₂R⁷, NR⁷SO₂R⁷, COR⁷, CN o SO₂N(R⁷)₂;
- cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ sustituido opcionalmente o dos R⁷ en el mismo átomo de nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;
- R⁸ se selecciona a partir de R, (CH₂)_wOR⁷, (CH₂)_wN(R⁴)₂ o (CH₂)_wSR⁷; y

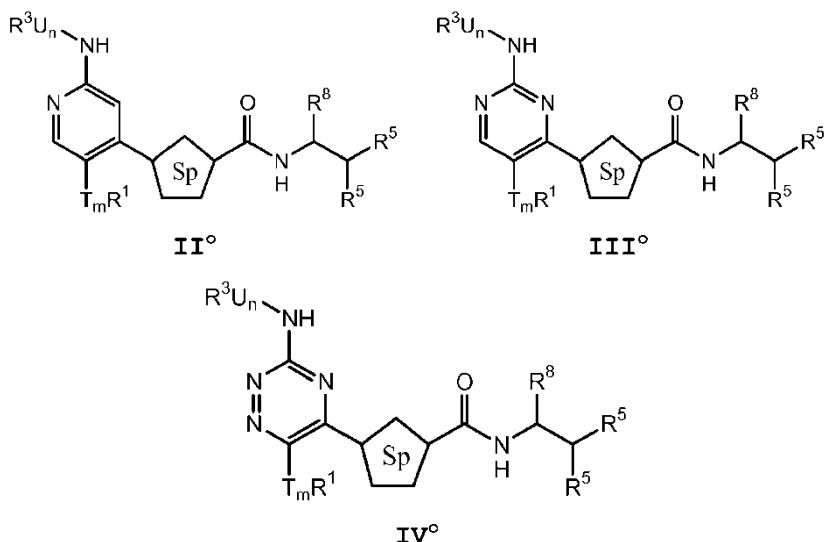
cada w se selecciona independientemente a partir de 0-4.

Ejemplos de grupos Sp adecuados de la fórmula I° incluyen pirrol (**a**), imidazol (**b**), pirazol (**c**), triazol (**d**), oxazol (**e**), isoxazol (**f**), 1,3-tiazol (**g**), 1,2-tiazol (**h**), furano (**i**) y tiofeno (**j**), como se muestra a continuación:



en donde cada uno de **a** hasta **j** se sustituye opcionalmente con R^6 .

Por consiguiente, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I°, en donde el Anillo A es un anillo de piridina (II°), pirimidina (III°) o triazina (IV°) como se muestra a continuación:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Sp , T_mR^1 , R^5 , U_nR^3 y R^8 son como se han descrito anteriormente.

Los grupos R^5 preferidos de fórmula I° son R u OR^7 . Ejemplos de estos grupos incluyen OH , CH_2OH , carbocíclico o anillos de arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente de 5 o 6 miembros, tales como fenilo, piridilo y ciclohexilo.

Los grupos R^8 preferidos de fórmula I° son R y OR^7 , en donde R es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Ejemplos de estos grupos incluyen fenilo, metilo, etilo, OH y CH_2OH . Los sustituyentes preferidos en el anillo arilo o heteroarilo de R^5 son halógeno, haloalquilo, OR^o y R^o .

Los grupos T_mR^1 preferidos de fórmula I° son hidrógeno, $N(R^4)_2$, OH , carbocíclico de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Cuando R^1 es un grupo fenilo o alifático sustituido opcionalmente, los sustituyentes preferidos en el grupo fenilo o alifático son R^7 , halo, nitro, alcoxi y amino. Los grupos T_mR^1 más preferidos son metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH_2OCH_3 , CH_2OH , NH_2 , $NHCH_3$, $NHAc$, $NHC(O)NHCH_3$ y CH_2NHCH_3 . Los grupos T_mR^1 más preferidos de fórmula I° son aquellos mencionados en la Tabla 1 más adelante.

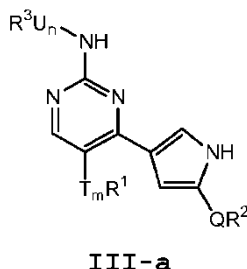
Los grupos R^3 preferidos de fórmula I° son hidrógeno, carbocíclico, $-CH(R^8)R$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Ejemplos de estos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, bencilo, isoxazolilo, tetrahidrofurano e isopropilo. Cuando R^3 es fenilo sustituido opcionalmente, los sustituyentes preferidos en el anillo de fenilo son halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, Obencilo, Ofenilo, OCF_3 , OH , SO_2NH_2 y metilendioxi. Cuando R^3 es $-CH(R^8)R$, ejemplos de estos grupos incluyen $-CH(CH_2OH)fenilo$, $-CH(CH_2OH)etilo$, $-CH(CH_2OH)_2$, $-CH(CH_2OH)isopropilo$ y $-CH(CH_2OH)CH_2ciclopropilo$. Los grupos U_n preferidos, cuando están presentes, son $-CH_2-$, $-O-$, $-NR^7-$, $-NHCO-$ y $-NHCO_2-$. Los grupos U_nR^3 más preferidos de fórmula I° son aquellos mencionados en la

Tabla 1 más adelante.

Los compuestos preferidos de fórmula I° son aquellos que tienen una o más, de mayor preferencia más de una y con la máxima preferencia todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

- 5 (a) R^3 es hidrógeno, carbociclilo, $-\text{CH}(R^8)R$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;
- (b) T_mR^1 es hidrógeno, amino, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y
- (c) R^5 es R u OR^7 , en donde R es un grupo carbocíclico o un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente.
- 10 Los compuestos más preferidos de fórmula I° son aquellos que tienen una o más, de mayor preferencia más de una y con la máxima preferencia todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:
- (a) R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, isopropilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ fenilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ etilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ isopropilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2$ ciclopropilo o un grupo fenilo, bencilo o isoxazolilo sustituido opcionalmente;
- 15 (b) T_mR^1 se selecciona a partir de fenilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH_2OCH_3 , CH_2OH , OH, NH_2 , NHCH_3 , NHAc , $\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ o CH_2NHCH_3 sustituido opcionalmente; y
- (c) R^5 es OH, CH_2OH , un grupo carbocíclico o un anillo de fenilo o piridilo sustituido opcionalmente.

Una realización preferida se refiere a los compuestos de fórmula III-a:



- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los grupos T_mR^1 preferidos de fórmula III-a son hidrógeno, $\text{N}(R^4)_2$, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Cuando R^1 es un grupo fenilo o alifático sustituido opcionalmente, los sustituyentes preferidos en el grupo fenilo o alifático son R^7 , halo, nitro, alcoxi y amino. Ejemplos de estos grupos T_mR^1 preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH_2OCH_3 , CH_2OH , NH_2 , NHCH_3 , NHAc , $\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ y CH_2NHCH_3 . Los grupos T_mR^1 más preferidos de fórmula III-a son aquellos mencionados en la Tabla 1 más adelante.

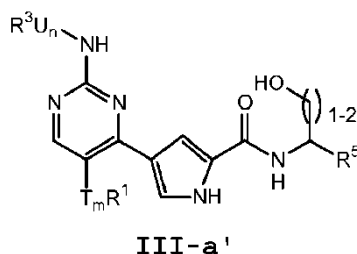
Los grupos R^3 preferidos de fórmula III-a son hidrógeno, carbociclilo, $-\text{CH}(R^8)R$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Ejemplos de estos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, bencilo, isoxazolilo, tetrahydrofuranilo e isopropilo. Cuando R^3 es fenilo sustituido opcionalmente, los sustituyentes preferidos en el anillo de fenilo son halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, Obencilo, Ofenilo, OCF_3 , OH, SO_2NH_2 y metilendioxi. Cuando R^3 es $-\text{CH}(R^8)R$, ejemplos de estos grupos son $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ fenilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ etilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ isopropilo y $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2$ ciclopropilo. Los grupos U_nR^3 preferidos, cuando están presentes, son $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^7-$, $-\text{NHCO}-$ y $-\text{NHCO}_2-$. Los grupos U_nR^3 más preferidos de fórmula III-a son aquellos mencionados en la Tabla 1 más adelante.

Cuando R^2 es R^5 , los grupos R^5 preferidos son pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo y piperazin-1-ilo, 4-metil[1,4]diazepan-1-ilo, 4-fenil-piperazin-1-ilo, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente. Cuando R^2 es $(\text{CH}_2)_yR^5$, $(\text{CH}_2)_y\text{CH}(R^5)_2$ o $-\text{N}(R^4)_2$, los grupos R^5 preferidos son piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, imidazolilo, furan-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, tetrahydrofuran-2-ilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, e isopropilo, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente. Los sustituyentes preferidos en R^5 son $-\text{OH}$, piridilo, piperidinilo y fenilo sustituidos opcionalmente. Cuando R^2 es $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(R^8)\text{CH}(R^5)_2$, los grupos R^8 preferidos son R^7 y OR^7 tales como OH y CH_2OH . Los grupos $-\text{QR}^2$ más preferidos son aquellos mencionados en la Tabla 1 más adelante.

Los compuestos preferidos de fórmula III-a son aquellos que tienen una o más, de mayor preferencia más de una y con la máxima preferencia todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

- (a) R^3 es hidrógeno, carbociclilo, $-\text{CH}(R^8)R$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-6} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;
- (b) T_mR^1 es hidrógeno, $N(R^4)_2$, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;
- 5 (c) Q es $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{OC(O)NH}-$, $-\text{C(O)ONH}-$ o $-\text{CONHNH}-$;
- (d) R^2 es $-\text{NR}^4(\text{CH}_2)_yN(R^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_yR^5$, $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(R^5)_2$ o $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(R^8)\text{CH}(R^5)_2$;
- (f) R^4 es R, R^7 o $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(R^5)_2$; y
- (g) R^5 es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 5-6 miembros.
- 10 Los compuestos más preferidos de fórmula **III-a** son aquellos que tienen una o más, de mayor preferencia más de una o con la máxima preferencia todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:
- (a) R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, isopropilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ fenilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ etilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ isopropilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2$ ciclopropilo o un grupo fenilo o bencilo sustituido opcionalmente;
- 15 (b) T_mR^1 se selecciona a partir de fenilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH_2OCH_3 , CH_2OH , OH, NH_2 , NHCH_3 , NHAc , NHC(O)NHCH_3 o CH_2NHCH_3 sustituidos opcionalmente;
- (c) Q es $-\text{CO}-$ o $-\text{CONH}-$;
- (d) R^2 es $-(\text{CH}_2)_yR^5$, $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(R^5)_2$ o $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(R^8)\text{CH}(R^5)_2$, en donde R^8 es OH o CH_2OH ; y
- 20 (e) R^5 es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, isopropilo o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil[1,4]diazepan-1-ilo, 4-fenil-piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, imidazolilo, furan-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidrofuran-2-ilo, ciclohexilo, fenilo o bencilo.

Los compuestos preferidos de fórmula **III-a** incluyen aquellos de fórmula **III-a'**:



- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de mismos.
- Los grupos R^5 preferidos de fórmula **III-a'** son anillos de arilo, heteroarilo y carbocíclico de 6 miembros sustituidos opcionalmente, tales como fenilo, piridilo y ciclohexilo.
- Los grupos T_mR^1 preferidos de fórmula **III-a'** son hidrógeno, $N(R^4)_2$, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Cuando R^1 es un grupo fenilo o alifático sustituido opcionalmente, los sustituyentes preferidos en el grupo fenilo o alifático son R^7 , halo, nitro, alcoxi y amino. Los grupos T_mR^1 preferidos son metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH_2OCH_3 , CH_2OH , NH_2 , NHCH_3 , NHAc , NHC(O)NHCH_3 , CH_2NHCH_3 y aquellos mencionados en la Tabla 1 más adelante.
- 30 Los grupos R^3 preferidos de fórmula **III-a'** son hidrógeno, carbociclilo, $-\text{CH}(R^8)R$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Ejemplos de estos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, bencilo, isoxazolilo, tetrahidrofuranilo, e isopropilo. Cuando R^3 es fenilo sustituido opcionalmente, los sustituyentes preferidos en el anillo de fenilo son halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, Obencilo, Ofenilo, OCF_3 , OH, SO_2NH_2 y metilendioxi. Cuando R^3 es $-\text{CH}(R^8)R$, ejemplos de estos grupos incluyen $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ fenilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ etilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ isopropilo y $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2$ ciclopropilo. Los grupos U_n preferidos, cuando están presentes, son $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^1-$, $-\text{NHCO}-$ y $-\text{NHCO}_2-$. Los grupos U_nR^3 más preferido de fórmula **III-a'** son aquellos mencionados en la Tabla 1 más adelante.
- 40 Los compuestos preferidos de fórmula **III-a'** son aquellos que tienen una o más, de mayor preferencia más de una y

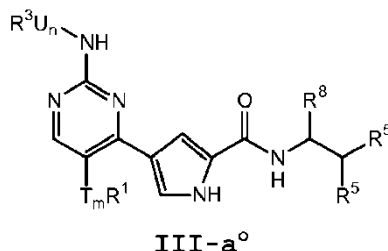
con la máxima preferencia todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

- (a) R^3 es hidrógeno, carbociclilo, $-\text{CH}(R^8)\text{R}$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;
- (b) T_mR^1 es hidrógeno, $\text{N}(R^4)_2$, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y
- (c) R^5 es un anillo arilo, heteroarilo o carbocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente.

Los compuestos más preferidos de fórmula **III-a'** son aquellos que tienen una o más, de mayor preferencia más de una y con la máxima preferencia todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

- (a) R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, isopropilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ fenilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ etilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ isopropilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2$ ciclopropilo o un grupo fenilo o bencilo sustituido opcionalmente;
- (b) T_mR^1 se selecciona a partir de fenilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH_2OCH_3 , CH_2OH , OH, NH_2 , NHCH_3 , NHAc , $\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ o CH_2NHCH_3 sustituido opcionalmente; y
- (c) R^5 es ciclohexilo o un anillo de fenilo o piridilo sustituido opcionalmente.

- Los compuestos preferidos de fórmula **III-a** se seleccionan adicionalmente de aquellos de fórmula **III-a°**:



o una sal farmacéuticamente aceptable de mismos.

- Los grupos R^5 preferidos de fórmula **III-a°** son R u OR^7 . Ejemplos de estos grupos incluyen OH, CH_2OH o anillos arilo, heteroarilo y carbocíclico de 6 miembros sustituidos opcionalmente, tales como fenilo, piridilo y ciclohexilo. Los grupos R^8 preferidos de fórmula **III-a°** son R u OR^7 , en donde R es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Ejemplos de estos grupos incluyen fenilo, metilo, etilo, OH y CH_2OH .

- Los grupos T_mR^1 preferidos de fórmula **III-a°** son hidrógeno, $\text{N}(R^4)_2$, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Cuando R^1 es un grupo fenilo o alifático sustituido opcionalmente, los sustituyentes preferidos en el grupo fenilo o alifático son R^7 , halo, nitro, alcoxi y amino. Los grupos T_mR^1 preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH_2OCH_3 , CH_2OH , NH_2 , NHCH_3 , NHAc , $\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ y CH_2NHCH_3 . Los grupos T_mR^1 más preferidos de fórmula **III-a°** son aquellos mencionados en la Tabla 1 más adelante.

- Los grupos R^3 preferidos de fórmula **III-a°** son hidrógeno, carbociclilo, $-\text{CH}(R^8)\text{R}$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Ejemplos de estos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, bencilo, isoxazolilo, tetrahidrofurano y isopropilo. Cuando R^3 es fenilo sustituido opcionalmente, los sustituyentes preferidos en el anillo de fenilo son halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, Obencilo, Ofenilo, OCF_3 , OH, SO_2NH_2 y metilendioxi. Cuando R^3 es $-\text{CH}(R^8)\text{R}$, ejemplos de estos grupos son $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ fenilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ etilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ isopropilo y $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2$ ciclopropilo. Los grupos U_n preferidos, cuando están presentes, son $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^7-$, $-\text{NHCO}-$ y $-\text{NHCO}_2-$. Los grupos U_nR^3 más preferidos de fórmula **III-a°** son aquellos mencionados en la Tabla 1 más adelante.

Los compuestos preferidos de fórmula **III-a°** son aquellos que tienen una o más, de mayor preferencia más de una y con la máxima preferencia todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

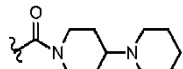
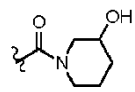
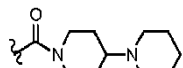
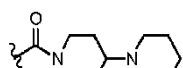
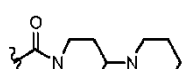
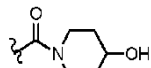
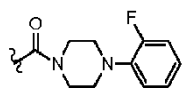
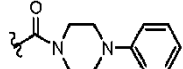
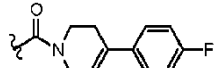
- (a) R^3 es hidrógeno, carbociclilo, $-\text{CH}(R^8)\text{R}$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;
- (b) T_mR^1 es hidrógeno, $\text{N}(R^4)_2$, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de un grupo alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y
- (c) R^5 es R u OR^7 , y R^8 es R^7 u OR^7 .

Los compuestos más preferidos de fórmula **III-a°** son aquellos que tienen una o más, de mayor preferencia más de una y con la máxima preferencia todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

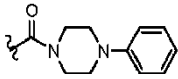
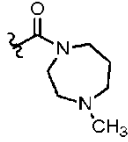
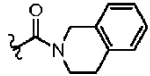
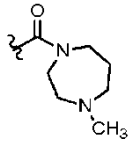
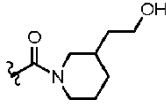
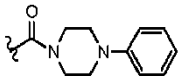
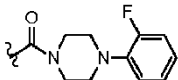
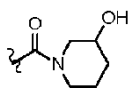
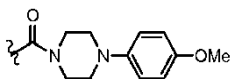
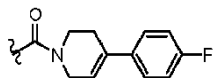
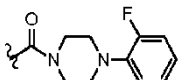
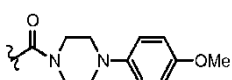
- 5 (a) R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, isopropilo, -CH(CH₂OH)fenilo, -CH(CH₂OH)etilo, -CH(CH₂OH)₂, -CH(CH₂OH)isopropilo, -CH(CH₂OH)CH₂ciclopropilo o un grupo fenilo o bencilo sustituido opcionalmente;
- (b) $T_m R^1$ se selecciona a partir de fenilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH₂OCH₃, CH₂OH, OH, NH₂, NHCH₃, NHAc, NHC(O)NHCH₃ o CH₂NHCH₃ sustituidos opcionalmente; y
- (c) R^5 es OH, CH₂OH, fenilo, piridilo o ciclohexilo y R^8 es metilo, etilo, OH o CH₂OH.

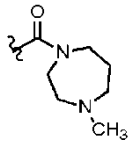
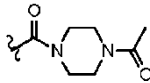
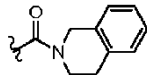
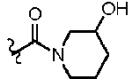
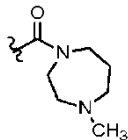
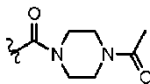
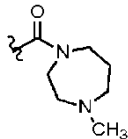
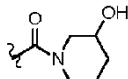
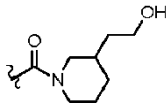
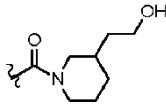
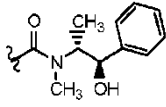
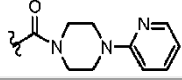
10 Los compuestos preferidos de fórmula **III-a** se muestran en la Tabla 1 a continuación. Los compuestos más preferidos en la Tabla 1 son aquellos de fórmula **III-a'** o **III-a°**.

Tabla 1^A. Compuestos de Fórmula **III-a**

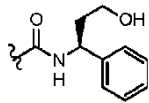
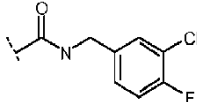
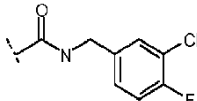
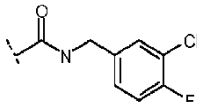
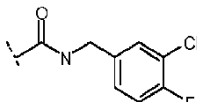
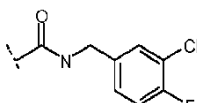
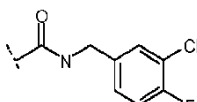
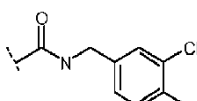
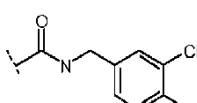
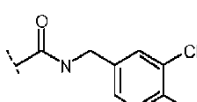
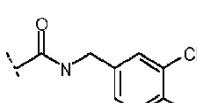
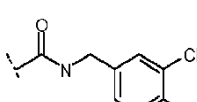
Nº III-a-	$R^3 U_n$	$T_m R^1$	$Q-R^2$
1	H	fenilo	CON(Me) ₂
2	H	3-Cl-fenilo	CO(pirrolidin-1-ilo)
3	H	2-F-3-Cl-fenilo	CO(pirrolidin-1-ilo)
4	H	fenilo	CONH(CH ₂) ₂ piridin-3-ilo
5	H	fenilo	CO(morfolin-4-ilo)
6	H	fenilo	
7	H	3,4-(CH ₃ O) ₂ -fenilo	
8	H	3,4-(CH ₃ O) ₂ -fenilo	
9	H	3-Me-fenilo	
10	H	2-F-3-Cl-fenilo	
11	H	3-Me-fenilo	
12	H	fenilo	
13	H	fenilo	
14	H	fenilo	
15	H	fenilo	

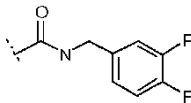
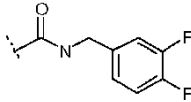
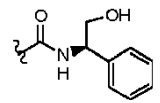
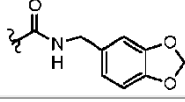
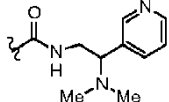
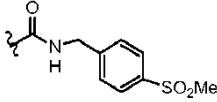
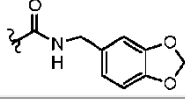
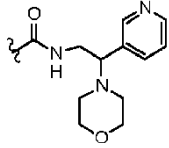
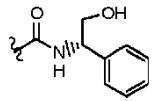
N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
16	H	3,4-(CH ₃ O) ₂ -fenilo	CO(morfolin-4-ilo)
17	H	3,4-(CH ₃ O) ₂ -fenilo	CONH(CH ₂) ₂ piridin-3-ilo
18	H	3-Me-fenilo	CO(morfolin-4-ilo)
19	H	3-Me-fenilo	CONH(CH ₂) ₂ piridin-3-ilo
20	H	3-Cl-fenilo	CONH(CH ₂) ₂ piridin-3-ilo
21	H	3-Cl-fenilo	
22	H	3-Cl-fenilo	
23	H	3-Cl-fenilo	
24	H	3-Cl-fenilo	
25	H	3-Cl-fenilo	
26	H	2-F-3-Cl-fenilo	CO(morfolin-4-ilo)
27	H	3-Cl-fenilo	CO(4-OH-piperidin-1-ilo)
28	H	3-Cl-fenilo	
29	H	fenilo	CON(Me)CH ₂ Ph
30	H	fenilo	
31	H	fenilo	
32	H	fenilo	
33	H	3,4-(CH ₃ O) ₂ -fenilo	CON(Me)CH ₂ Ph
34	H	3,4-(CH ₃ O) ₂ -fenilo	
35	H	3,4-(CH ₃ O) ₂ -fenilo	

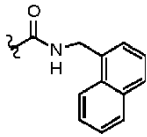
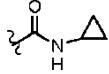
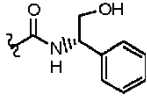
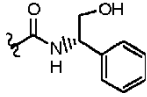
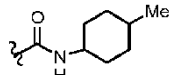
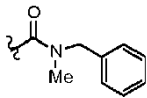
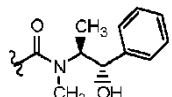
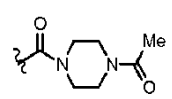
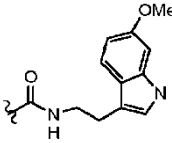
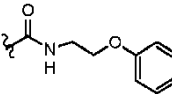
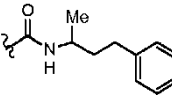
N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
36	H	3-Me-fenilo	CON(Me)CH ₂ Ph
37	H	3-Me-fenilo	
38	H	3-Me-fenilo	
39	H	3-Me-fenilo	
40	H	3-Cl-fenilo	CON(Me)CH ₂ Ph
41	H	3-Cl-fenilo	
42	H	2-F-3-Cl-fenilo	CON(Me)CH ₂ Ph
43	H	3-Cl-fenilo	
44	H	2-F-3-Cl-fenilo	
45	H	3-Me-fenilo	
46	H	3-Me-fenilo	
47	H	3-Me-fenilo	
48	H	3-Me-fenilo	
49	H	2-F-3-Cl-fenilo	
50	H	2-F-3-Cl-fenilo	
51	H	2-F-3-Cl-fenilo	

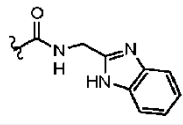
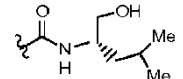
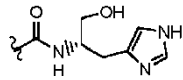
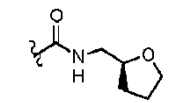
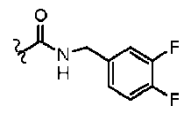
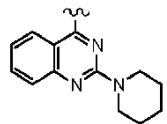
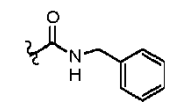
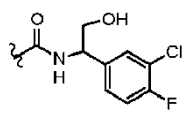
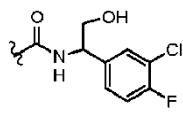
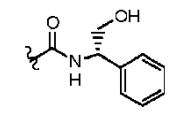
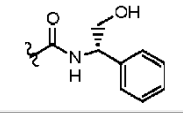
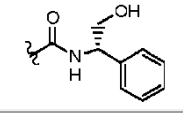
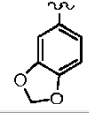
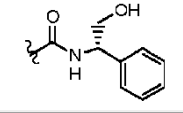
N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
			
52	H	2-F-3-Cl-fenilo	
53	H	2-F-3-Cl-fenilo	
54	H	3-Cl-fenilo	
55	H	fenilo	
56	H	3,4-(CH ₃ O) ₂ -fenilo	
57	H	3,4-(CH ₃ O) ₂ -fenilo	
58	H	fenilo	
59	H	3-Cl-fenilo	CONH(CH ₂) ₂ piridin-3-ilo
60	H	3-Me-fenilo	
61	H	2-F-3-Cl-fenilo	
62	H	2-F-3-Cl-fenilo	
63	H	2-F-3-Cl-fenilo	
64	H	fenilo	

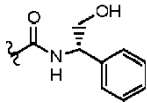
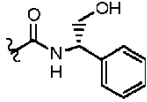
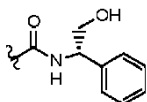
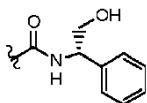
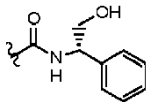
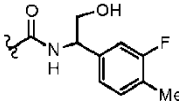
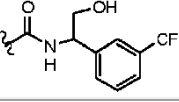
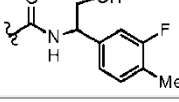
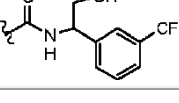
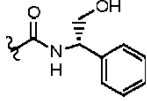
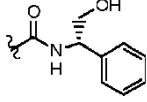
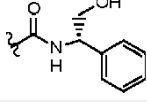
N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
65	H	3,4-(CH ₃ O) ₂ -fenilo	
66	H	2-F-3-Cl-fenilo	
67	H	3,4-(CH ₃ O) ₂ -fenilo	
68	H	3-Cl-fenilo	
69	H	3-Me-fenilo	
70	H	3,4-(CH ₃ O) ₂ -fenilo	
71	H	fenilo	CO(pirrolidin-1-ilo)
72	H	3-Cl-fenilo	CO(morfolin-4-ilo)
73	H	Metilo	CONHCH ₂ Ph
74	H	Metilo	CONHCH ₂ (3,4-F ₂ -fenilo)
75	H	Metilo	
76	H	Metilo	CONHCH ₂ (4-F-fenilo)
77	H	Metilo	CONHCH ₂ (3-Cl-fenilo)
78	H	Metilo	CONHCH ₂ (4-OMe-fenilo)
79	H	Metilo	CONHCH ₂ (3-Cl, 4-F-fenilo)
80	H	Metilo	
81	H	Metilo	
82	H	Metilo	
83	H	Metilo	

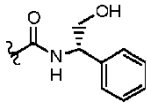
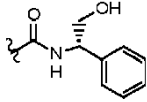
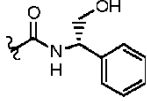
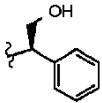
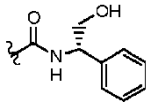
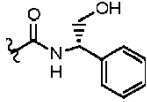
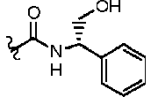
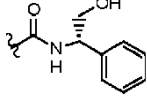
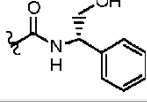
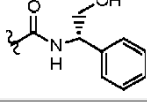
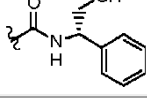
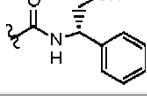
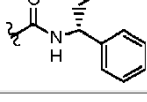
N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
			
84	H	NH ₂	
85	H	NHCH ₃	
86	H	NHC(O)CH ₃	
87	H	NHC(O)NHCH ₃	
88	H	OH	
89	H	CH ₂ NHCH ₃	
90	H	CH ₂ OH	
91	N-ciclohexilo	NHC(O)NHCH ₃	
92	C(O)CH ₃	NHC(O)NHCH ₃	
93	SO ₂ CH ₃	OH	
94	H	SO ₂ CH ₃	

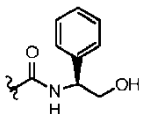
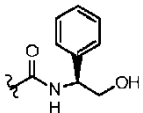
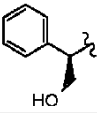
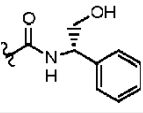
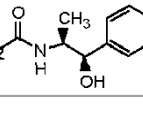
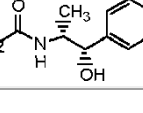
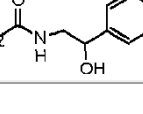
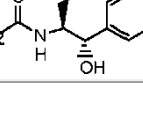
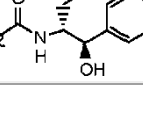
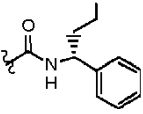
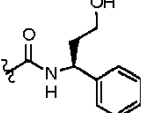
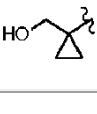
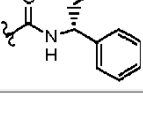
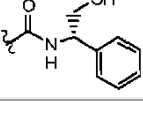
N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
95	H	CH ₂ OH	
96	ciclohexilo	CH ₃	
97	H	3,5-Cl ₂ -fenilo	CONHCH ₂ piridin-4-ilo
98	fenilo	3,5-Cl ₂ -fenilo	CONHCH ₂ (3-CF ₃ -fenilo)
99	H	3,5-Cl ₂ -fenilo	
100	H	3,5-Cl ₂ -fenilo	
101	H	3,5-Cl ₂ -fenilo	
102	H	3,5-Cl ₂ -fenilo	
103	fenilo	3,5-Cl ₂ -fenilo	
104	fenilo	3,5-Cl ₂ -fenilo	
105	H	3-F, 5-CF ₃ -fenilo	
106	H	n-propilo	CONH(CH ₂) ₂ piridin-3-ilo
107	H	metilo	CONH(CH ₂) ₂ piridin-3-ilo
108	metilo	metilo	CONH(CH ₂) ₂ piridin-3-ilo
109	metilo	H	CONH(CH ₂) ₂ piridin-3-ilo
110	etilo	metilo	CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
111	fenilo	metilo	CONH(CH ₂) ₂ CH ₃
112	fenilo	metilo	CONH(CH ₂) ₃ fenilo
113	etilo	metilo	

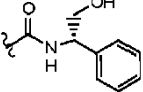
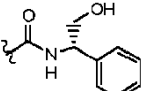
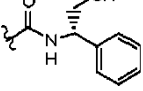
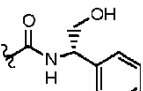
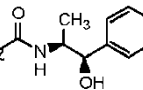
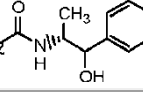
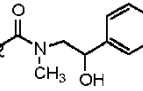
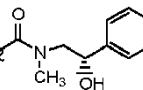
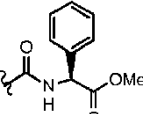
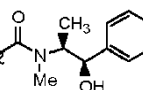
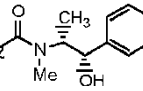
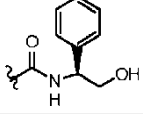
N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
			
114	etilo	metilo	
115	etilo	H	CONHCH ₂ (2-CF ₃ -fenilo)
116	fenilo	metilo	
117	etilo	metilo	
118	etilo	H	
119	fenilo	etilo	CONHCH(CH ₃) ₂
120	fenilo	metilo	CONH(CH ₂) ₂ NH ₂
121	H	H	
122	H	H	
123	etilo	metilo	
124	etilo	metilo	CONH(CH ₂) ₃ fenilo
125	H	etilo	
126	fenilo	metilo	
127	fenilo	metilo	
128	metilo	metilo	

N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
			
129	metilo	metilo	
130	fenilo	metilo	
131	H	metilo	
132	(CH ₂) ₂ N(Et) ₂	metilo	
133		metilo	
134	metilo	metilo	
135	fenilo	metilo	
136	3-F-fenilo	metilo	
137	3-OMe-fenilo	metilo	
138	3-OH-fenilo	metilo	
139		metilo	
140	4-SO ₂ NH ₂ -fenilo	metilo	

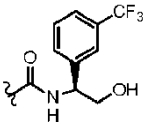
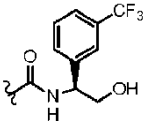
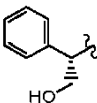
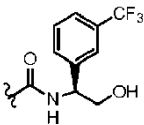
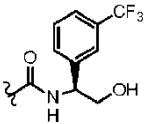
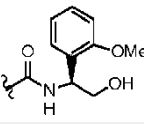
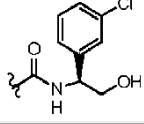
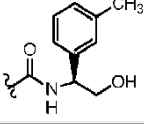
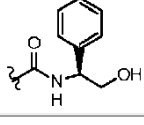
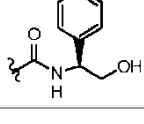
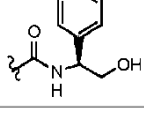
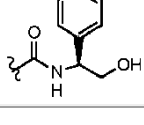
N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
			
141	3-OBn-fenilo	metilo	
142		metilo	
143	fenilo	ciclohexilo	
144	fenilo	ciclopropilo	
145	fenilo	metilo	
146	fenilo	metilo	
147	3-F-fenilo	metilo	
148	3-F-fenilo	metilo	
149	3-CF ₃ -fenilo	metilo	
150	CH ₂ fenilo	metilo	
151	3,4-Me ₂ -fenilo	metilo	
152	4-OBn-fenilo	metilo	

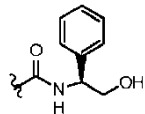
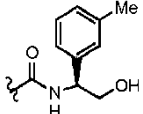
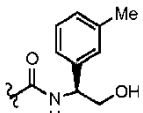
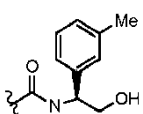
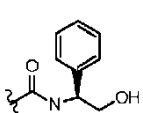
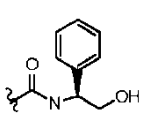
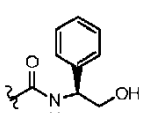
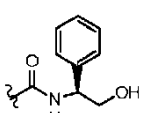
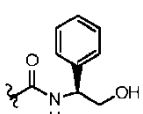
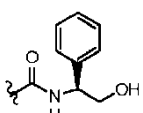
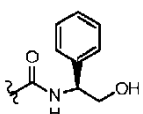
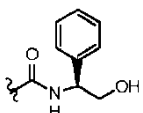
N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
			
153	CH(CH ₃) ₂	metilo	
154	CH ₂ CF ₃	metilo	
155		metilo	
156	2-OMe-fenilo	metilo	
157	4-OCF ₃ -fenilo	metilo	
158	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	metilo	
159	CH ₂ ciclopropilo	metilo	
160	fenilo	CH ₂ OCH ₃	
161	H	CH ₂ OCH ₃	
162	ciclopropilo	metilo	
163	(CH ₂) ₂ CH ₃	metilo	
164	fenilo	CH ₂ OCH ₃	

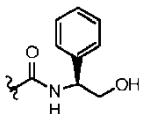
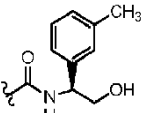
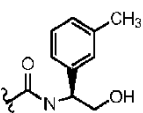
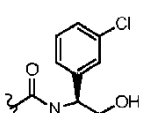
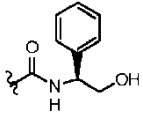
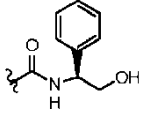
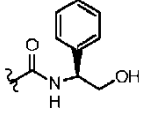
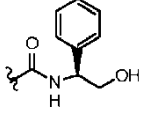
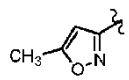
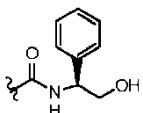
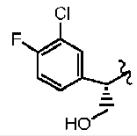
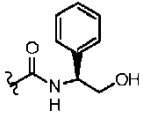
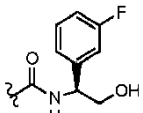
N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
			
165	fenilo	CH ₂ OH	
166		metilo	
167	etilo	metilo	
168	etilo	metilo	
169	etilo	metilo	
170	etilo	metilo	
171	etilo	metilo	
172	etilo	metilo	
173	etilo	metilo	
174		metilo	
175	CH ₂ CH ₂ OH	metilo	
176		metilo	

N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
			
177		metilo	
178		metilo	
179		metilo	
180	H	H	
181	H	H	
182	H	H	
183	H	H	
184	etilo	metilo	
185	H	H	
186	H	H	
187	etilo	CH ₂ OCH ₃	
188	etilo	metilo	

N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
189	etilo	CH ₂ OH	
190	etilo	metilo	
191	etilo	metilo	
192	etilo	metilo	
193		metilo	
194	2,3-Me ₂ -fenilo	metilo	
195	OCH ₂ CH ₃	metilo	
196		metilo	
197	etilo	metilo	
198	etilo	metilo	
199	3-fluorofenilo	metilo	

N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
			
200	2-Cl-fenilo	metilo	
201		metilo	
202	ciclopropilo	metilo	
203	ciclopropilo	metilo	
204	ciclopropilo	metilo	
205	ciclopropilo	metilo	
206	O-Me	metilo	
207	O-isopropilo	metilo	
208	3-N(Me) ₂ -fenilo	metilo	
209	2-OH-fenilo	metilo	

N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
210		metilo	
211	2,3-Me ₂ -fenilo	metilo	
212	3-fluoro-fenilo	metilo	
213	acetilo	metilo	
214	2-Me-fenilo	metilo	
215	piridin-3-ilo	metilo	
216		metilo	
217		metilo	
218	NC(O)OEt	metilo	
219	CH ₂ piridin-3-ilo	metilo	
220		metilo	
221	isoxazol-3-ilo	metilo	

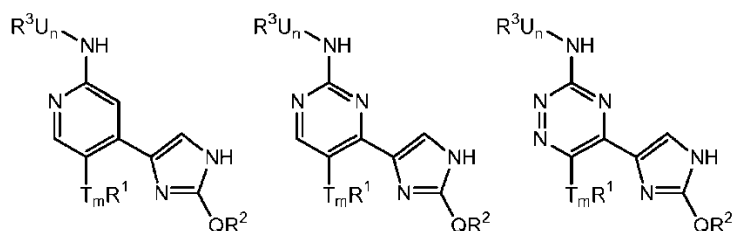
N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
			
222		metilo	
223	2-Me-fenilo	metilo	
224	2-Me-fenilo	metilo	
225	O(CH ₂) ₂ OH	metilo	
226	N(Me) ₂	metilo	
227	2-CF ₃ -fenilo	metilo	
228		metilo	
229		metilo	
230		metilo	
231	fenilo	metilo	

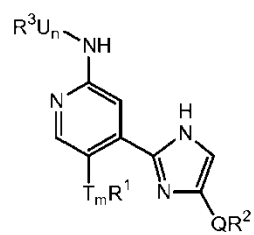
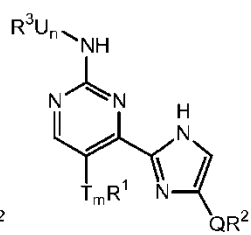
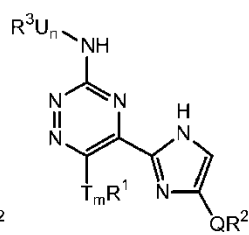
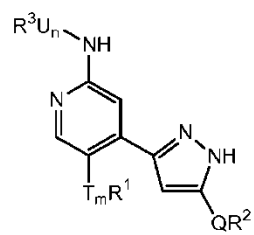
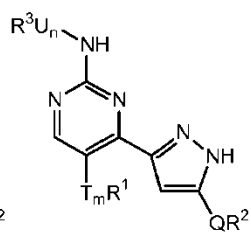
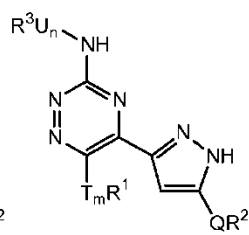
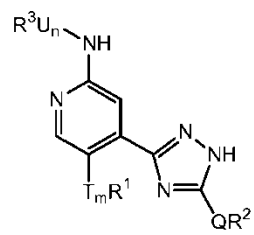
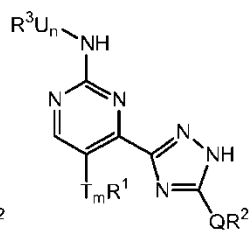
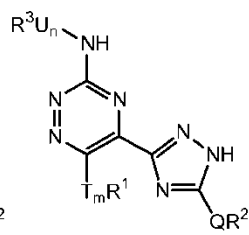
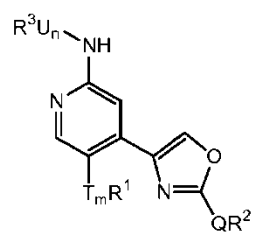
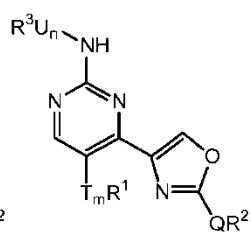
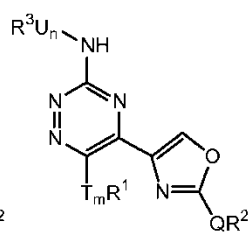
N° III-a-	R ³ U _n	T _m R ¹	Q-R ²
232		metilo	
233		metilo	
234		metilo	
235		metilo	
236		metilo	
237		metilo	
238	CN	metilo	

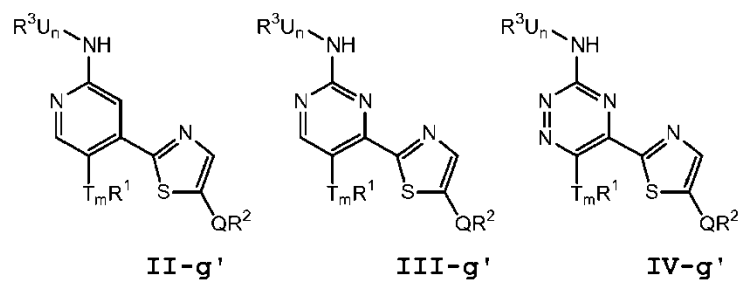
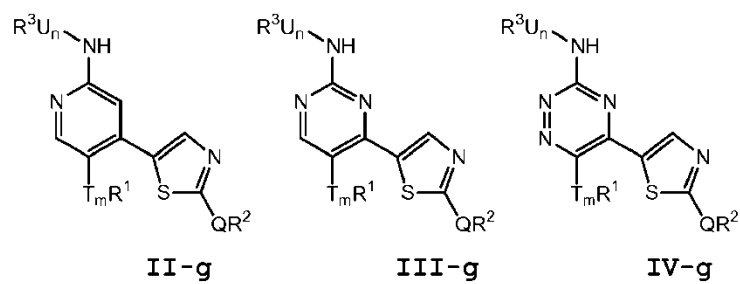
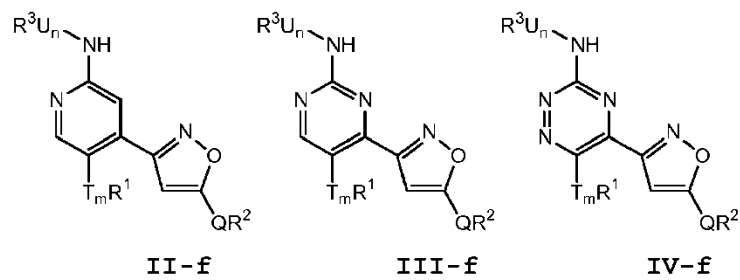
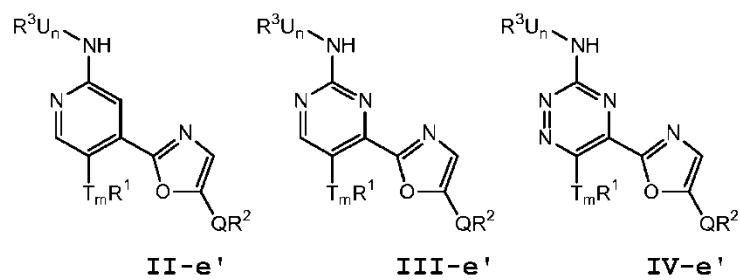
^A Los nombres de compuesto para los compuestos de fórmula **III-a** mostrados anteriormente en la Tabla 1 se muestran en el Apéndice A.

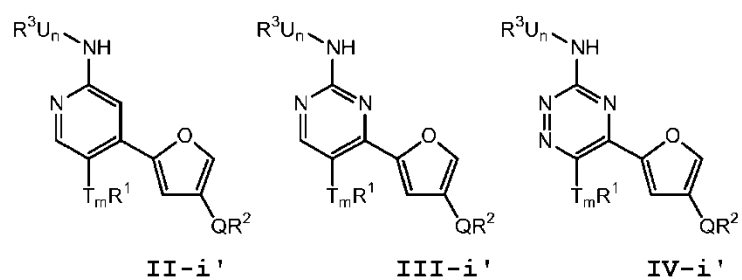
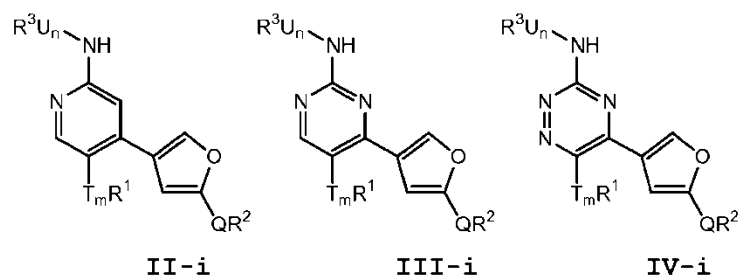
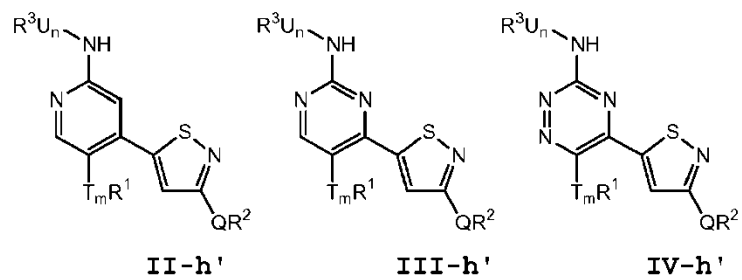
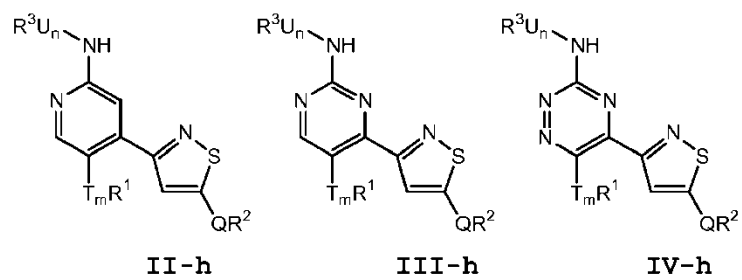
5 Los compuestos de fórmula **III-a** anterior son aquellos en donde el Anillo A es un anillo de pirimidina y Sp es un anillo de pirrol. Los inhibidores de fórmula **I** en donde el Anillo A es un anillo de piridina, pirimidina o triazina que tienen los otros anillos Sp mostrados anteriormente, son por otra parte estructuralmente similares a los compuestos de fórmula **III-a** y se representan por las siguientes fórmulas generales **II-b** hasta **II-j**, **III-b** hasta **III-j** y **IV-b** hasta **IV-j** mostrados más adelante en la Tabla 2:

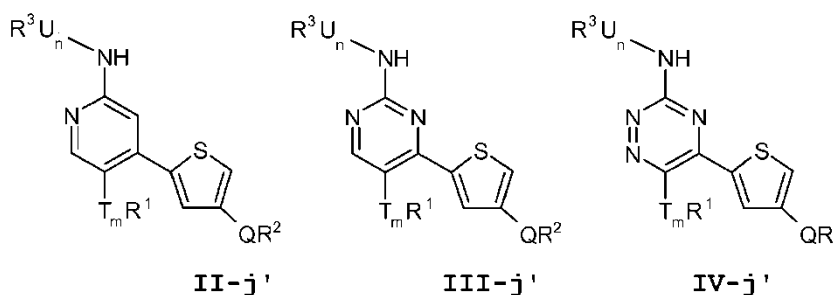
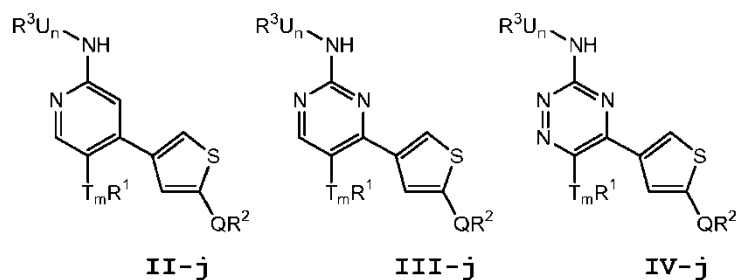
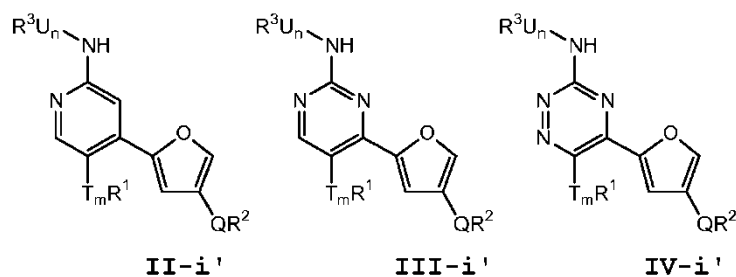
Tabla 2



II-b**III-b****IV-b****II-b'****III-b'****IV-b'****II-c****III-c****IV-c****II-d****III-d****IV-d****II-e****III-e****IV-e**







Los compuestos mostrados anteriormente en la Tabla 2 son estructuralmente similares a los compuestos de la fórmula **III-a** en donde el anillo de pirrol de la fórmula **III-a** se reemplaza por cada uno de los siguientes anillos Sp: imidazol (**b**), pirazol (**c**), triazol (**d**), oxazol (**e**), isoxazol (**f**), 1,3-tiazol (**g**), 1,2-tiazol (**h**), furano (**i**) y tiofeno (**j**). Por consiguiente, los grupos QR^3 , T_mR^1 y U_nR^3 preferidos de los compuestos mostrados anteriormente en la Tabla 2 son como se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula **III-a**.

En otra realización, esta invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto mostrado anteriormente en la Tabla 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuesto mostrado anteriormente en la Tabla 2 o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por ERK2 en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto mostrado anteriormente en la Tabla 2 o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en la inhibición de la actividad de ERK2 en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto mostrado anteriormente en la Tabla 2 o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Aurora-2 en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto mostrado anteriormente en la Tabla 2 o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en la inhibición de la actividad de Aurora-2 en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto mostrado anteriormente en la Tabla 2 o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por GSK-3 en un paciente.

Un aspecto de esta invención se refiere a un compuesto mostrado anteriormente en la Tabla 2 o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso intensificando la síntesis de glucógeno y/o

disminuyendo los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente. Este uso es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro uso se refiere a la inhibición de la producción de proteína Tau hiperfosforilada que es útil para curar o retardar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Otro uso se refiere a la inhibición de la fosforilación de β -catenina que es útil para el tratamiento de la esquizofrenia.

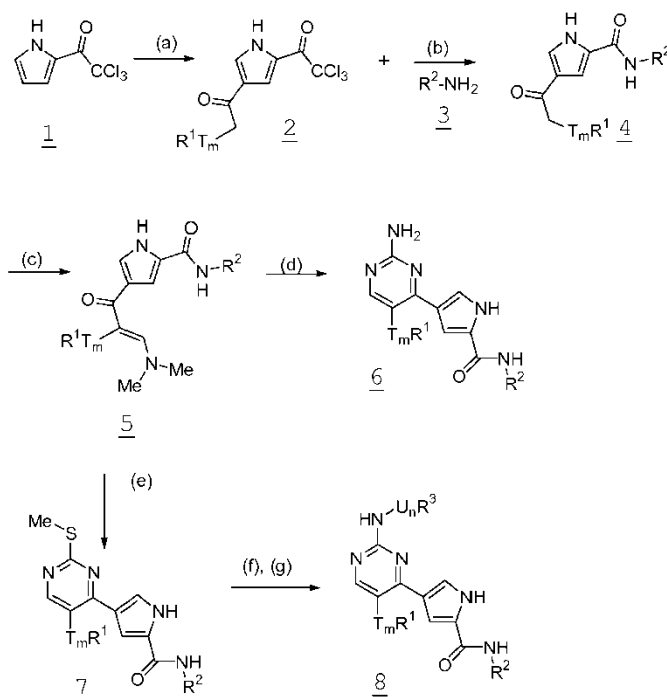
- 5 Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto mostrado anteriormente en la Tabla 2 o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en la inhibición de la actividad de GSK-3 en un paciente.

Otro método se refiere a inhibir la actividad de ERK2, Aurora-2 o GSK-3 en una muestra biológica, en donde el método comprende poner en contacto la muestra biológica con un compuesto mostrado anteriormente en la Tabla 2 o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir ERK2, Aurora-2 o GSK-3.

Cada uno de los usos mencionados anteriormente se dirigen a la inhibición de ERK2, Aurora-2 o GSK-3 o al tratamiento de una enfermedad aliviada por el mismo, de preferencia se lleva a cabo con un compuesto preferido mostrado anteriormente en la Tabla 2, como se ha descrito anteriormente.

- 15 Los presentes compuestos se pueden preparar en general mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica de compuestos análogos, como se ilustra por los Esquemas generales I hasta XII y los ejemplos sintéticos mostrados más adelante.

Esquema I



- 20 Reactivos y condiciones: (a) $T_mR^1CH_2COCl$, $AlCl_3$, CH_2Cl_2 , 2 horas, TA; (b) DMF, 24 h, temperatura ambiente; (c) $(Me_2N)_2-CHOt-Bu$, THF, 24 h, temperatura ambiente; (d) guanidina, EtOH, 12 horas, reflujo; (e) tiourea, EtOH, K_2CO_3 , 12 h, reflujo; (f) *m*-CPBA, EtOH; (g) $U_nR^3-NH_2$, DMSO, 130°C.

El Esquema I anterior muestra una ruta sintética general que se utiliza para preparar los compuestos de pirrol-3-ilo de fórmula III-a de esta invención cuando R^2 es un grupo fenilo sustituido opcionalmente o un grupo alifático. En la etapa (a), un cloruro ácido sustituido opcionalmente se combina con el compuesto 1, diclorometano y tricloruro de aluminio para formar el compuesto 2. En los casos en los que se utilizan cloruros ácidos de benzoílo, una amplia variedad de sustituyentes en el anillo de fenilo es responsable de esta reacción. También se utilizan en muchos casos cloruros ácidos alifáticos. Ejemplos de grupos R^2 adecuados incluyen pero sin limitación los mostrados en la Tabla 1 anterior.

- 30 La formación de la amida 4 se consigue al tratar el compuesto 2 con una amina 3 en DMF. Cuando la amina 3 es una amina primaria, la reacción continúa a temperatura ambiente. Cuando la amina 3 es una amina secundaria, la reacción se calienta a 50°C hasta conseguir la reacción completa y producir la amida 4.

La formación de la enamina 5 en la etapa (c) se consigue mediante el tratamiento de la amida 4 con $(Me_2N)_2-CHOt-$

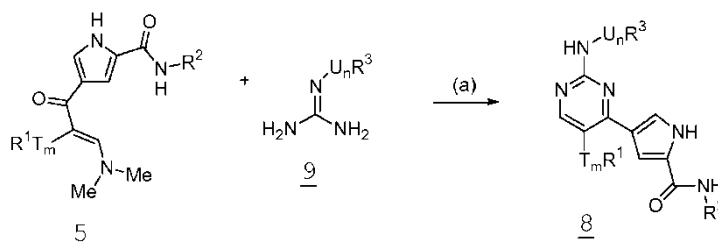
Bu a temperatura ambiente. Alternativamente, la reacción para formar la enamina 5 en la etapa (c) también se consigue al utilizar dimetilformamida-dimetilacetil (DMF-DMA). La reacción que emplea DMF-DMA requiere normalmente una temperatura elevada para producir la enamina 5, mientras que utilizar $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{-OtBu}$ tiene la ventaja de continuar a temperatura ambiente para producir la enamina 5 con pureza elevada.

- 5 La formación del compuesto de pirimidina 6 en la etapa (d) se consigue mediante el tratamiento de la enamina 5 con guanidina a temperatura elevada. Alternativamente, el uso de una guanidina sustituida da como resultado un sustituyente amino como se ilustra mediante 8.

10 Como un método alternativo, en la etapa (e), el producto intermedio 5 se puede ciclicizar con S-metil tiourea para formar la 2-tiometilpirimidina 7 que a su vez puede oxidarse con m-CPBA en sulfona. El grupo sulfonilo se puede desplazar posteriormente mediante una amina para generar la aminopirimidina 8 sustituida.

Los compuestos de fórmula **III-a** sintetizados mediante este método, como se ejemplifica en la Tabla 1, se aislaron mediante HPLC preparativa (de fase inversa, 10→90% de MeCN en agua durante 15 minutos). Los detalles de las condiciones utilizadas para producir estos compuestos se muestran en los Ejemplos.

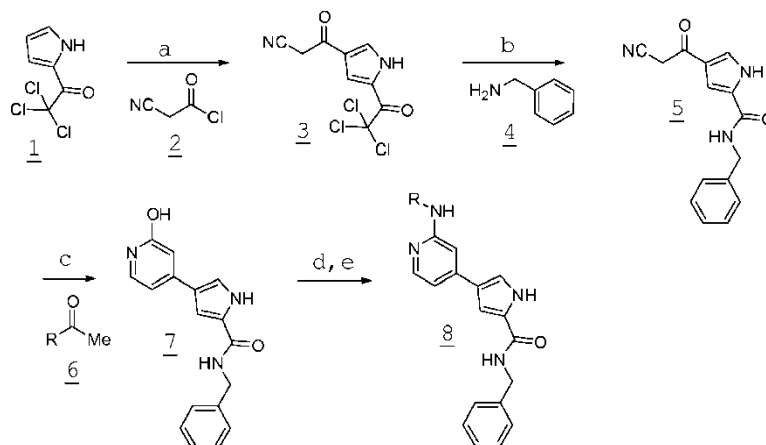
Esquema II



Reactivos y condiciones: (a) K_2CO_3 , DMA, 100°C .

El Esquema II anterior muestra un método general para preparar los compuestos 8 a partir del producto intermedio 5 y una guanidina *N*-sustituida (9). El producto intermedio 5 se puede preparar de acuerdo con las etapas del Esquema I (a), (b) y (c) mostradas anteriormente. El compuesto 5 se trata con guanidina *N*-sustituida (9) y carbonato de potasio en dimetilacetamida para formar el compuesto 8. Esta reacción es responsable de una variedad de guanidinas *N*-sustituidas para formar los compuestos de fórmula **III-a**. Los detalles de las condiciones utilizadas para producir estos compuestos se muestran en los Ejemplos.

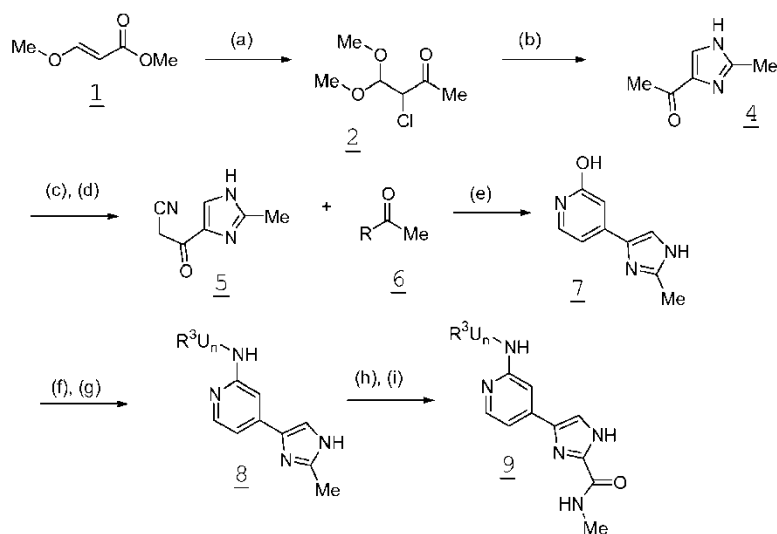
Esquema III



Reactivos y condiciones: (a) AlCl_3 puro, TA; (b) DMF, 24 h, temperatura ambiente; (c) polí(ácido fosfórico), 1 hora, $25\text{--}140^\circ\text{C}$; (d) POCl_3 , DMF, reflujo; (e) $\text{NH}_2\text{-U}_n\text{R}^3$, iPrOH, reflujo.

El Esquema III anterior muestra una ruta sintética general que se puede utilizar para preparar los compuestos de pirrol-3-ilo de fórmula **II-a** de esta invención. La conversión del producto intermedio 5 al producto 8 se puede conseguir a través de las etapas (c), (d) y (e) de acuerdo con el método descrito en JACS, 1957, pág. 79.

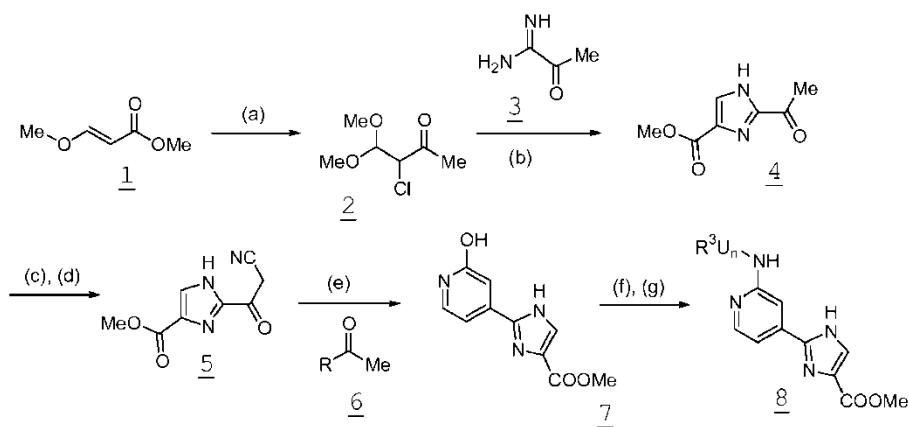
Esquema IV



Reactivos y condiciones: (a) MeOH, piridina, Cl_2 ; (b) guanidina; (c) bromo, ácido acético; (d) NaCN, DMF; (e) 6, poli(ácido fosfórico), 1 hora, 25-140°C; (f) POCl_3 , DMF, reflujo; (g) $\text{NH}_2\text{-U}_n\text{R}^3$, iPrOH, reflujo; (h) SeO_2 ; (i) MeNH.

- 5 El Esquema IV anterior muestra una ruta sintética general que se puede utilizar para preparar los compuestos de imidazol-4-ilo de fórmula **II-b** de esta invención. La conversión del producto intermedio 5 al producto 8 se puede conseguir a través de las etapas (e), (f) y (g) de acuerdo con el método descrito en JACS, 1957, pág. 79.

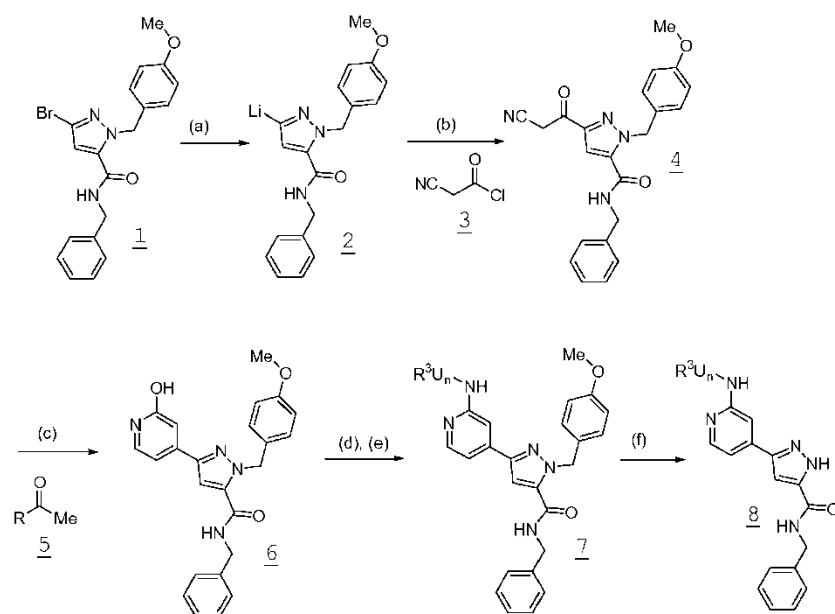
Esquema V



- 10 Reactivos y condiciones: (a) MeOH, piridina, Cl_2 ; (b) 3; (c) bromo, ácido acético; (d) NaCN, DMF; (e) 6, poli(ácido fosfórico), 1 hora, 25-140°C; (f) POCl_3 , DMF, reflujo; (g) $\text{NH}_2\text{-U}_n\text{R}^3$, iPrOH, reflujo.

El esquema V anterior muestra una ruta sintética general que se puede utilizar para preparar los compuestos de imidazol-2-ilo de fórmula **II-b'** de esta invención. La conversión del producto intermedio 5 al producto 8 se puede conseguir a través de las etapas (e), (f) y (g) de acuerdo con el método descrito en JACS, 1957, pág. 79.

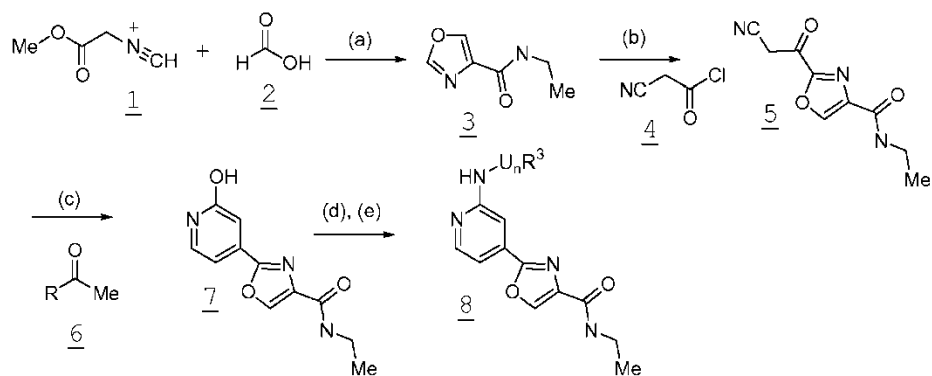
- 15 Esquema VI



Reactivos y condiciones: (a) Li^+ ; (b) $\text{NC-CH}_2\text{-COCl}$; (c) R-C(=O)-Me , poli(ácido fosfórico), 1 hora, 25-140°C; (d) POCl_3 , DMF, reflujo; (e) $\text{NH}_2\text{-U}_n\text{R}^3$, iPrOH, reflujo; (f) nitrato amónico cérico.

El Esquema VI anterior muestra una ruta sintética general que se puede utilizar para preparar los compuestos de pirazol-3-ilo de fórmula II-c de esta invención. La conversión del producto intermedio 4 al producto 7 se puede conseguir a través de las etapas (c), (d) y (e) de acuerdo con el método descrito en JACS, 1957, pág. 79.

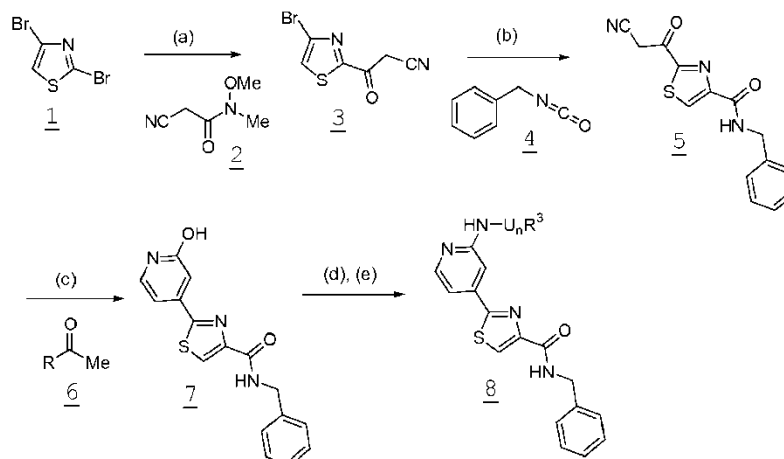
Esquema VII



Reactivos y condiciones: (a) 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), trietilamina, THF; (b) N-butil-litio, THF, -78°C; (c) R-C(=O)-Me , poli(ácido fosfórico), 1 hora, 25-140°C; (d) POCl_3 , DMF, reflujo; (e) $\text{NH}_2\text{-U}_n\text{R}^3$, iPrOH, reflujo.

El Esquema VII anterior muestra una ruta sintética general que se puede utilizar para preparar los compuestos de oxazol-2-ilo de fórmula II-e' de esta invención. La conversión del producto intermedio 5 al producto 8 se puede conseguir a través de las etapas (c), (d) y (e) de acuerdo con el método descrito en JACS, 1957, pág. 79.

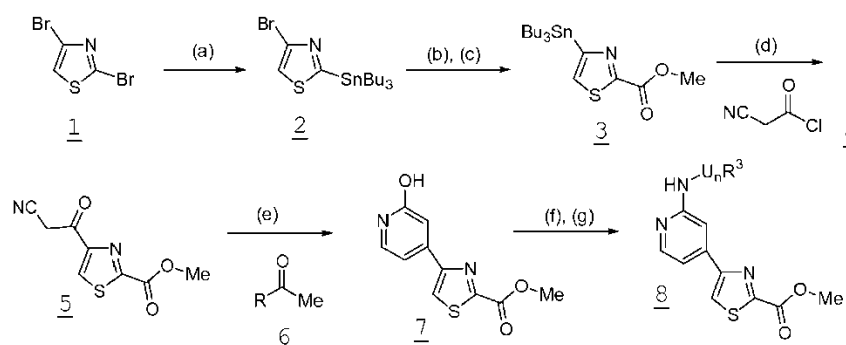
Esquema VIII



Reactivos y condiciones: (a) N-butil-litio, TMEDA, -78°C (b) t-butil-litio, THF, -78°C (c) 6, poli(ácido fosfórico), 1 hora, 25-140°C (d) POCl₃, DMF, reflujo (e) NH₂-R, iPrOH, reflujo.

El Esquema VIII anterior muestra una ruta sintética general que se puede utilizar para preparar los compuestos de tiazol-2-ilo de fórmula II-g' de esta invención. La conversión del producto intermedio 5 al producto 8 se puede conseguir a través de las etapas (c), (d) y (e) de acuerdo con el método descrito en JACS, 1957, pág. 79.

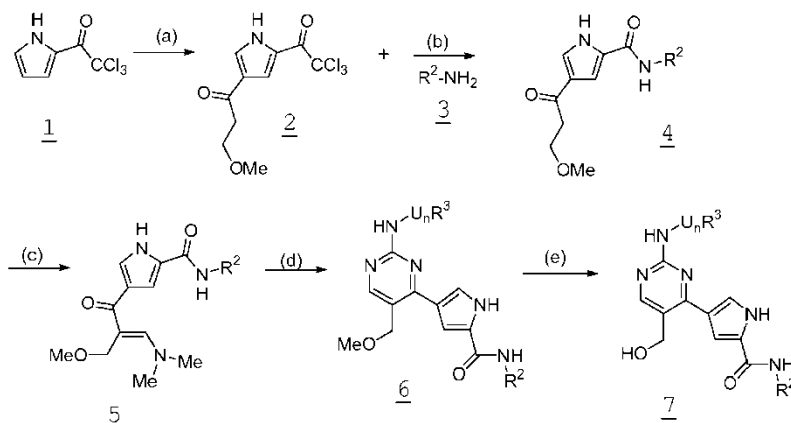
Esquema IX



Reactivos y condiciones: (a) N-butil-litio, BU₃SnCl; (b) t-butil-litio, THF, -78°C; (c) MeOCO₂Me; (d) 4, Pd(O); (e) 6, poli(ácido fosfórico), 1 hora, 25-140°C; (f) POCl₃, DMF, reflujo; (g) NH₂-U_nR³, iPrOH, reflujo.

El Esquema IX anterior muestra una ruta sintética general que se puede utilizar para preparar los compuestos de tiazol-4-ilo de fórmula II-g de esta invención. La conversión del producto intermedio 5 al producto 8 se puede conseguir a través de las etapas (e), (f) y (g) de acuerdo con el método descrito en JACS, 1957, pág. 79.

Esquema X



Reactivos y condiciones: (a) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$, AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 2,5 horas, TA; (b) DMF, 24 h, temperatura ambiente; (c) $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{-CHOt-Bu}$, THF, 24 h, temperatura ambiente; (d) guanidina *N*-sustituida, EtOH, 12 horas, reflujo; (e) BBr_3 , CH_2Cl_2 , Na_2CO_3 .

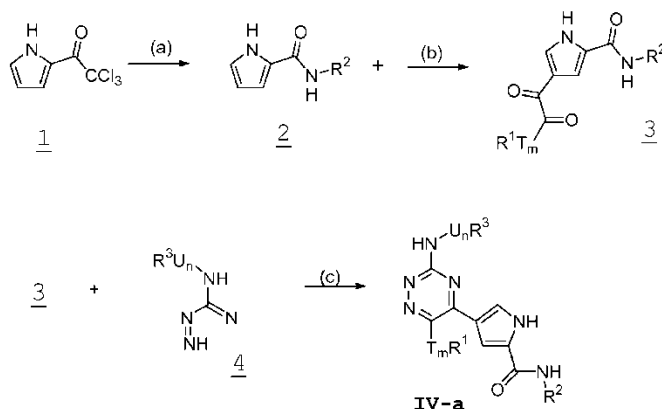
El esquema X anterior muestra una ruta sintética general que se utiliza para preparar compuestos de fórmula **III-a** en donde T_mR^1 es metoximetilo o hidroximetilo. En la etapa (a), se combina cloruro de 3-metoxipropionilo con el compuesto **1**, diclorometano y tricloruro de aluminio para formar el compuesto **2**.

La formación de la amida **4** se consigue mediante el tratamiento del compuesto **2** con una amina **3** en DMF. Cuando la amina **3** es una amina primaria, la reacción continúa a temperatura ambiente. Cuando la amina **3** es una amina secundaria, la reacción se calienta a 50°C hasta conseguir la reacción completa y producir la amida **4**. La formación de la enamina **5** en la etapa (c) se consigue mediante el tratamiento de la amida **4** con $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{-CHOt-Bu}$ a temperatura ambiente.

La formación del compuesto de pirimidina **6** en la etapa (d) se consigue mediante el tratamiento de la enamina **5** con una guanidina a temperatura elevada. Alternativamente, el uso de una guanidina sustituida da como resultado un sustituyente de amino.

Para formar los compuestos en donde T_mR^1 es hidroximetilo, el producto intermedio **6** se puede tratar con BBr_3 en diclorometano para formar el compuesto **7**. Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que el grupo hidroximetilo del compuesto **7** se podría derivatizar adicionalmente para formar una variedad de compuestos de fórmula **III-a**. Los detalles de las condiciones utilizadas para producir estos compuestos se muestran en los Ejemplos.

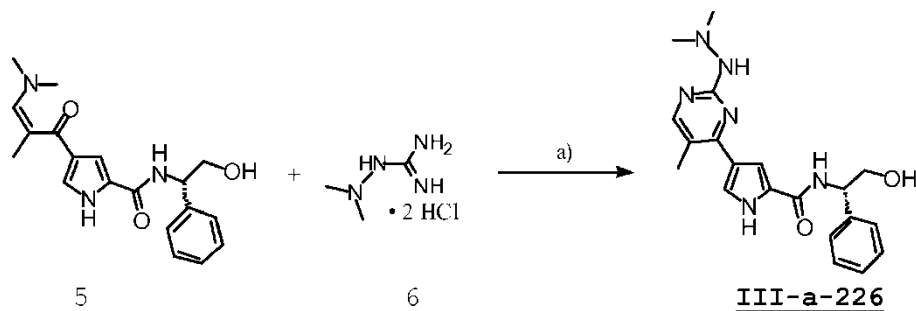
Esquema XI



Reactivos y condiciones: (a) R^2NH_2 , MeCN, 0°C a 25°C , 12 horas; (b) AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 25°C ; (c) MeOH: H_2O (2:1), 37°C .

El Esquema XI anterior muestra un método general para preparar los compuestos de triazina de fórmula **IV-a**. La etapa (a) se realiza de la manera descrita en el Esquema I, etapa (b) anterior. La etapa (b) se realiza de la manera descrita en el Esquema I, etapa (a) anterior. La formación del anillo de triazina en la etapa (c) se puede realizar de acuerdo con los métodos descritos por Hirsch, J.; Petrakova, E.; Feather, M. S.; J Carbohydr Chem [JCACDM] 1995, 14 (8), 1179-1186. Alternativamente, la etapa (c) se puede realizar de acuerdo con los métodos descritos por Siddiqui, A. U.; Satyanarayana, Y.; Rao, U. M.; Siddiqui, A. H.; J Chem Res, Synop [JRPSDC] 1995 (2), 43.

Esquema XII



Reactivos y condiciones: (a) K_2CO_3 , DMA, 100°C , 24 h.

Utilizando la preparación del compuesto **III-a-226** para ilustrar, el Esquema XII anterior muestra una ruta sintética general que se utiliza para preparar compuestos de fórmula **III-a** en donde U_n es NR^7 . La formación del compuesto de pirimidina **III-a-226** en la etapa (a) se consigue mediante el tratamiento de la enamina **5** con una guanidina **6** a temperatura elevada. Alternativamente, el uso de una guanidina sustituida en amino produce un sustituyente de hidrazino.

En otra realización, esta invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula **I'**, **I''**, **I°**, **III-a**, **III-a'** o **III-a°** y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **I'**, **I''**, **I°**, **III-a**, **III-a'** o **III-a°** o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para tratar o prevenir una enfermedad mediada por ERK2 en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **I'**, **I''**, **I°**, **III-a**, **III-a'** o **III-a°** o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en la inhibición de la actividad de ERK2 en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **I'**, **I''**, **I°**, **III-a**, **III-a'** o **III-a°** o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Aurora-2 en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **I'**, **I''**, **I°**, **III-a**, **III-a'** o **III-a°** o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en la inhibición de la actividad de Aurora-2 en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **I'**, **I''**, **I°**, **III-a**, **III-a'** o **III-a°** o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por GSK-3 en un paciente.

Un aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **I'**, **I''**, **I°**, **III-a**, **III-a'** o **III-a°** o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en la mejora de la síntesis de glucógeno y/o la disminución de los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente. Este uso es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro uso se refiere a la inhibición de la producción de la proteína Tau hiperfosforilada que es útil frenar o retardar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Otro uso se refiere a la inhibición de la fosforilación de β -catenina, que es útil para tratar la esquizofrenia.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **I'**, **I''**, **I°**, **III-a**, **III-a'** o **III-a°** o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en la inhibición de la actividad de GSK-3 en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **I'**, **I''**, **I°**, **III-a**, **III-a'** o **III-a°** o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por CDK-2 en un paciente.

La expresión "afección mediada por CDK-2" o "enfermedad", en el sentido en el que se utiliza en esta memoria, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial de la que se sabe que CDK-2 desempeña una función. La expresión "expresión mediada por CDK-2" o "enfermedad" también significa aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de CDK-2. Estas afecciones incluyen, sin limitación, cáncer, enfermedad de Alzheimer, restenosis, angiogénesis, glomerulonefritis, citomegalovirus, VIH, herpes, psoriasis, arterosclerosis, alopecia y enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide. Véase 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).

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **I'**, **I''**, **I°**, **III-a**, **III-a'** o **III-a°** o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Lck en un paciente.

Las expresiones "enfermedad mediada por Lck" o "expresión mediada por Lck", en el sentido en el que se utilizan en esta memoria, significan cualquier estado de enfermedad u otra afección perjudicial de la que se sabe que Lck desempeña una función. Las expresiones "enfermedad mediada por Lck" o "expresión mediada por Lck", también significan aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de Lck. Las enfermedades o afecciones mediadas por Lck incluyen pero sin limitación, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplantes, alergias, artritis reumatoide y leucemia. La asociación de Lck con diversas enfermedades se ha descrito [Molina et al., Nature, 357, 161 (1992)].

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **I'**, **I''**, **I°**, **III-a**, **III-a'** o **III-a°** o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de una

enfermedad mediada por AKT3 en un paciente.

Las expresiones "enfermedad mediada por AKT3" o "expresión mediada por AKT3", en el sentido en el que se utilizan en esta memoria, significan cualquier estado de enfermedad u otra afección perjudicial de la que se sabe que AKT3 desempeña una función. Las expresiones "enfermedad mediada por AKT3" o "expresión mediada por AKT3" también significan aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de AKT. Las enfermedades o afecciones mediadas por AKT3 incluyen pero sin limitación, trastornos proliferativos, cáncer y trastornos neurodegenerativos. La asociación de AKT3 con diversas enfermedades se ha descrito [Zang, Q. Y., et al., *Oncogene*, 19 (2000)] y [Kazuhiko, N., et al., *The Journal of Neuroscience*, 20 (2000)].

Otro método se refiere a inhibir la actividad de ERK2, Aurora-2, CDK-2, Lck, AKT3 o GSK-3 en una muestra biológica, en donde el método comprende poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de fórmula I', I'', I°, III-a, III-a' o III-a° o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto, en una cantidad eficaz para inhibir ERK2, Aurora-2, CDK-2, Lck, AKT3 o GSK-3.

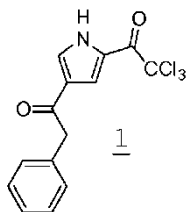
Cada uno de los usos mencionados anteriormente dirigidos a la inhibición de ERK2, Aurora-2, CDK-2, Lck, AKT3 o GSK-3 o al tratamiento de una enfermedad aliviada por los mismos, se lleva a cabo de preferencia con un compuesto de fórmula I', I'', I°, III-a, III-a' o III-a° tal y como se han descrito anteriormente. De mayor preferencia, cada uno de los usos mencionados anteriormente se lleva a cabo con un compuesto preferido de fórmula I', I'', I°, III-a, III-a' o III-a° y con la máxima preferencia con un compuesto de fórmula I'', I°, III-a' o III-a°.

Para que la invención descrita en esta memoria se pueda entender mejor, se describen los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos tienen únicamente fines ilustrativos y no pretenden ser limitantes de esta invención de ninguna forma.

Ejemplos sintéticos

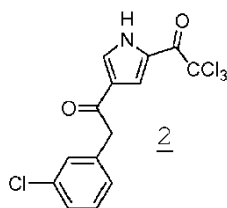
Para los compuestos en los que el Método de HPLC se designa como "A", se ha utilizado el siguiente método: un gradiente de agua: MeCN, TFA al 0,1% (95:5 → 0:100) migró durante 22 minutos a 1 mL/min y 214 nm. Para los compuestos en los que el Método de HPLC se designa como "B", se utilizó el siguiente método: un gradiente de agua: MeCN, TFA al 0,1% (90:10 → 0:100) migró durante 8 minutos a 1 mL/min y 214 nm. Cada uno de los métodos A y B utilizan la columna YMC ODS-AQ 55 120A con un tamaño de 3,0 x 150 mm. En el sentido en que se utiliza en esta memoria, el término "Rt" se refiere al tiempo de retención, en minutos, asociado con el compuesto que emplea el método HPLC designado.

Ejemplo 1



2,2,2-Tricloro-1-(4-fenil acetil-1H-pirrol-2-il)-etanona (1): En un matraz seco, se combinó cloruro de fenilacetilo (1 equivalente) con 2-tricloroacetil pirrol (1 equivalente) en una cantidad mínima de diclorometano (DCM) para disolver los reactivos. A la solución resultante, a temperatura ambiente, se añadió tricloruro de aluminio (1 equivalente). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se aplicó directamente sobre una columna de gel de sílice. La elución en gradiente con acetato de etilo al 10% y acetato de etilo al 50% en hexanos, proporcionó el compuesto 1 con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,0 (s, 2H), 7,1-7,35 (m, 7H), 9,7 (br s, NH). La HPLC que empleaba el método B proporcionó un R_t de 4,9 minutos. LC/MS (M+1) 330,2, (M-1) 328,1.

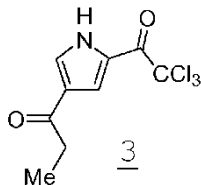
Ejemplo 2



2,2,2-Tricloro-1-(4-(3-clorofenil) acetil-1H-pirrol-2-il)-etanona (2): En un matraz seco, se combinó cloruro de 3-clorofenilacetilo (1 equivalente) con 2-tricloroacetil pirrol (1 equivalente) en una cantidad mínima de diclorometano (DCM). A la solución resultante, a temperatura ambiente, se añadió tricloruro de aluminio (1 equivalente). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se aplicó directamente sobre una columna de gel de sílice. La elución en gradiente

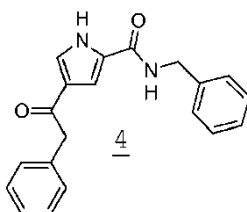
con acetato de etilo al 10% y acetato de etilo al 50% en hexanos proporcionó el compuesto 2. La HPLC que empleaba el método A proporcionó un Rt de 15 minutos.

Ejemplo 3



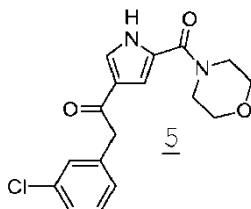
- 5 **1-[5-(2,2,2-Tricloro-acetil)-1H-pirrol-3-il]-propan-1-ona (3):** En un matraz seco, se combinó cloruro de 3-propionilo (1 equivalente) con 2-tricloroacetil pirrol (1 equivalente) en una cantidad mínima de diclorometano (DCM). A la solución resultante, a temperatura ambiente, se añadió tricloruro de aluminio (1 equivalente). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se aplicó directamente sobre una columna de gel de sílice. La elución en gradiente con acetato de etilo al 10% y acetato de etilo al 50% en hexanos proporcionó el compuesto 3.

10 Ejemplo 4



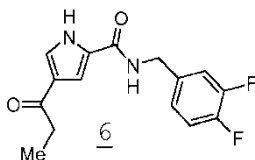
- 15 **Bencilamida de ácido 4-fenilacetil-1H-pirrol-2-carboxílico (4):** A una solución del compuesto 1 (1 equivalente) en DMF, a temperatura ambiente, se añadió bencilamina (1,2 equivalentes). Después de 24 horas, el disolvente se evaporó y el producto 4 crudo se utilizó sin purificación. La HPLC que empleaba el método B proporcionó un Rt de 3,8 minutos. FIA/MS (M+1) 319,3, (M-1) 317,2.

Ejemplo 5



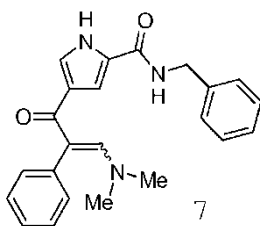
- 20 **2-(3-Clorofenil)-1-[5-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirrol-3-il]-etanona (5):** A una solución del compuesto 2 (1 equivalente) en DMF, a temperatura ambiente, se añadió morfolina (1,2 equivalentes). Después de 24 horas, el disolvente se evaporó y el producto 5 crudo se utilizó sin purificación. FIA/MS (M+1) 333,3, (M-1) 331,2. ¹H RMN se correspondía con la estructura esperada.

Ejemplo 6



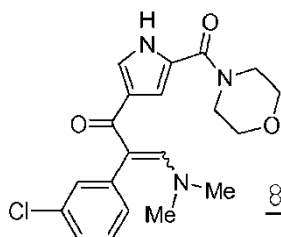
- 25 **3,4-Difluorobencilamida de ácido 4-propionil-1H-pirrol-2-carboxílico (6):** A una solución del compuesto 3 (1 equivalente) en DMF, a temperatura ambiente, se añadió 3,4-difluorobencil amina (1,2 equivalentes). Después de 24 horas, el disolvente se evaporó y el producto 6 crudo se utilizó sin purificación.

Ejemplo 7



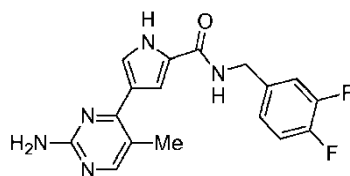
Bencilamida de ácido 4-(3-dimetilamino-2-fenil-acriloil)-1H-pirrol-2-carboxílico (7): A una solución del compuesto 4 (1 equivalente) en THF, a temperatura ambiente, se añadió $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CHOT-Bu}$ (3 equivalentes). Después de 24 horas, el disolvente se evaporó y el producto 7 crudo se utilizó sin purificación. ^1H RMN (CDCl_3) δ 4,4 (s, 2H), 4,8 (s, NH), 6,8-7,4 (m, 13H).

Ejemplo 8



2-(3-Cloro-fenil)-3-dimetilamino-1-[5-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirrol-3-il]-propenona (8): A una solución del compuesto 5 (1 equivalente) en THF, a temperatura ambiente, se añadió $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CHOT-Bu}$ (3 equivalentes). Después de 24 horas, el disolvente se evaporó y el producto 8 crudo se utilizó sin purificación. La HPLC que empleaba el método B proporcionó un Rt de 11,2 minutos.

Ejemplo 9



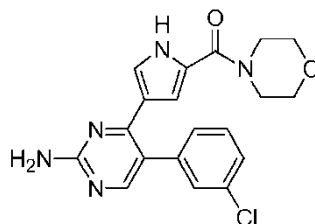
III-a-74

3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (III-a-74):

Etapa 1: A una solución del compuesto 6 (1 equivalente) en THF, a temperatura ambiente, se añadió $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CHOT-Bu}$ (3 equivalentes). Después de 24 horas, el disolvente se evaporó y el producto crudo se utilizó sin purificación.

Etapa 2: A una solución del compuesto formado anteriormente en la Etapa 1 (1 equivalente) en etanol, a temperatura ambiente, se añadió guanidina (3 equivalentes) y la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de 12 horas, el disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (de fase inversa; 10→90% de MeCN en agua; 15 minutos) para proporcionar el compuesto deseado **III-a-74**. La HPLC que empleaba el método B proporcionó un Rt de 7,9 minutos. ^1H RMN se correspondía con la estructura esperada. FIA/MS Obs. M+1/M-1.

Ejemplo 10

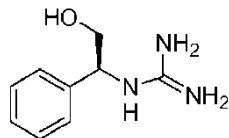


III-a-72

{4-[2-Amino-5-(3-clorofenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-morfolin-4-il-metanona (III-a-72): A una solución del compuesto 8 (1 equivalente) en etanol, a temperatura ambiente, se añadió guanidina (3 equivalentes) y la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de 12 horas, el disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó me-

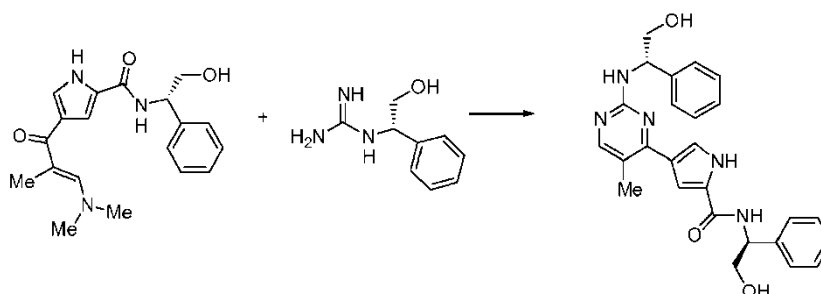
diente HPLC preparativa (de fase inversa; 10→90% de MeCN en agua; 15 minutos) para proporcionar el compuesto deseado **III-a-72**. La HPLC empleaba el método B, Rt=7,9 minutos. ¹H RMN se correspondía con la estructura esperada. FIA/MS Obs. (M+1) 384,4 amu.

Ejemplo 11



N-(2-Hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-guanidina-HCl: Se combinaron (S)-fenilglicinol (0,38 g, 2,7 mmol) y bis-Boc guanidin(N)-triflato (0,9 g, 2,3 mmol) en cloruro de metileno (anhidro, 5 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El término de la reacción se verificó mediante HPLC. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bisulfito de sodio 2 M, salmuera, luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto intermedio de bis-Boc guanidina se trató con HCl/dioxano 4 N (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la desprotección (48 h) para proporcionar el compuesto del título.

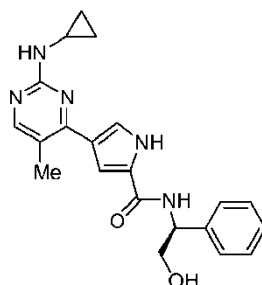
Ejemplo 12



III-a-155

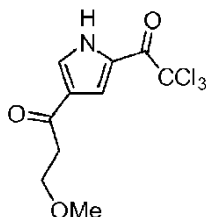
(2-Hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-(S)-fenil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico (**III-a-155**): Se combinó (2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(3-dimetilamino-2-metil-acrilóil)-1H-pirrol-2-carboxílico (100 mg, 0,29 mmol) con N-(S)-fenilglicinol guanidina•HCl (126 mg) y carbonato de potasio (121 mg) en N,N-dimetilacetamida (2 mL). La suspensión resultante se calentó y se agitó a 100°C durante 24 horas. El material crudo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Gilson: Columna = CombiHT SB-C189 5 μM 21,2 mm x 100 mm, eluyente = TFA al 0,1% gradiente de MeCN/H₂O) seguida por TLC preparativa (sílice, MeOH al 5% en CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto **III-a-155** como un sólido amarillo pálido (8,0 mg). Método B de HPLC, Rt=4,76 minutos; MS (FIA) 458,2 (M+1), 456,1 (M-1); ¹H RMN se correspondía con la estructura.

Ejemplo 13

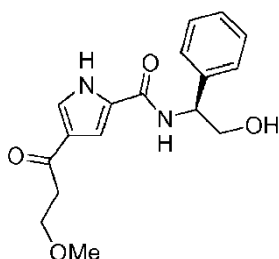


III-a-162

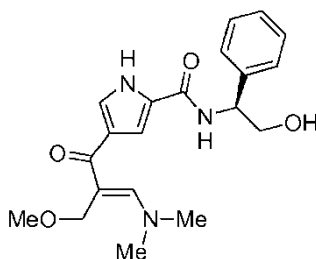
(2-Hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (**III-a-162**): Se combinó (2-hidroxi-1-fenil-etil)amida de ácido 4-(3-dimetilamino-2-metil-acrilóil)-1H-pirrol-2-carboxílico (100 mg, 0,29 mmol) con ciclopropil guanidina•HCl (80 mg) y carbonato de potasio (121 mg) en N,N-dimetilacetamida (2 mL). La suspensión resultante se calentó y se agitó a 100°C durante 24 horas. El material crudo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, luego se secó sobre MgSO₄, después se concentró a vacío. La purificación mediante TLC preparativa (sílice, 1:1 EtOAc:Hexanos) proporcionó **III-a-162** como un sólido amarillo (7,8 mg). Método B de HPLC, Rt=4,29 minutos; LC/MS (m/z) 378,2 (M+1), 376,2 (M-1); ¹H RMN se correspondía con la estructura.

Ejemplo 14

3-Metoxi-1-[5-(2,2,2-tricloro-acetil)-1H-pirrol-3-il]propan-1-ona: A una solución de 2-tricloroacetil pirrol (1,0 equivalente, 4,67 g, 22 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se añadió cloruro de 3-metoxipropionilo (1,0 equivalente 22 mmol) luego se añadió en pequeñas porciones tricloruro de aluminio (1,0 equivalente, 2,93 g, 22 mmol). Después de 2,5 horas, la mezcla cruda se sometió a cromatografía en gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) para proporcionar 3,0 g del producto Friedel-Craft. ¹H RMN se correspondía con la estructura.

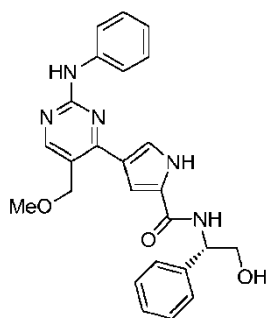
Ejemplo 15

(2-Hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(3-metoxi-propionil)-1H-pirrol-2-carboxílico: A una solución de 3-metoxi-1-[5-(2,2,2-tricloro-acetil)-1H-pirrol-3-il]-propan-1-ona (3,0 g, 10 mmol) en acetonitrilo (50 mL), enfriada a 0°C, se añadió (S)-(+)-fenil glicinol (1,2 equivalentes, 1,65 g, 12 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para proporcionar 5,3 g del compuesto del título como un sólido blanco. Método B de HPLC, R_t=4,2 minutos; LC/MS(m/z) 317,03 (M+1), 315,00 (M-1); ¹H RMN se correspondía con la estructura.

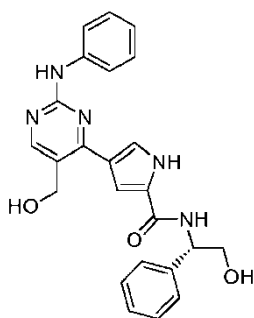
Ejemplo 16

(2-Hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(3-dimetilamino-2-metoximetil-acriloil)-1H-pirrol-2-carboxílico: Se trató (2-hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(3-metoxi-propionil)-1H-pirrol-2-carboxílico con un exceso de reactivo de Brederick en THF a temperatura ambiente a 50°C durante 3 días. El disolvente se eliminó a presión reducida y el concentrado se utilizó directamente en la siguiente etapa. Método B de HPLC, R_t=5,0 minutos "pico amplio".

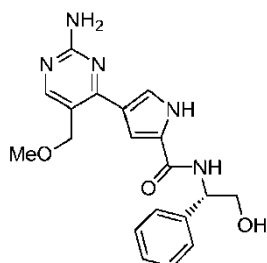
Ejemplo 17

**III-a-164**

(2-Hidroxi-1-(S)-fenil-etil)amida de ácido 4-(5-metoximetil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (III-a-164): se combinó (2-hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(3-dimetilamino-2-metoximetil-acrilóil)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,27 mmol) con fenil guanidina (73 mg) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) y la suspensión resultante se calentó a 90°C durante 35 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Gilson: Columna = CombiHT SB-C189 5 µM, 21,2 mm x 100 mm, eluyente = TFA al 0,1% gradiente de MeCN/H₂O) para proporcionar **III-a-164** como un sólido amarillo (3,2 mg). LC/MS(m/z) 444,16 (M+1), 442,19 (M-1); Método B de HPLC, R_t=5,16 minutos: ¹H RMN se correspondía con la estructura.

Ejemplo 18**III-a-165**

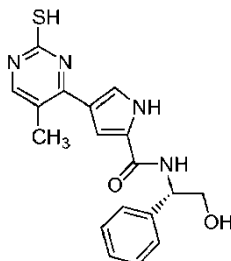
(2-Hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-hidroximetil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (III-a-165): A una solución de **III-a-164** (15 mg, 0,03 mmol) en diclorometano (2 mL), enfriada a -78°C, se añadió BBr₃ (135 µL, 0,13 mmol). Después de 15 minutos la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, la reacción se inactivó con una solución saturada de carbonato de sodio y la mezcla resultante se agitó durante unos 30 minutos adicionales antes de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio. La mezcla cruda se purificó mediante TLC preparativa (sílice, MeOH al 7% en CH₂Cl₂) para proporcionar **III-a-165** como un sólido beis (1,6 mg). Método B de HPLC, R_t=4,54 minutos; LC/MS(m/z) 430,15 (M+1), 428,03 (M-1); ¹H RMN se correspondía con la estructura.

Ejemplo 19**III-a-161**

(2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metoximetil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (III-a-161): La enamina formada anteriormente en el Ejemplo 16 (0,27 mmol) se combinó con guanidina•HCl (51 mg) y K₂CO₃ (100 mg) en N,N-dimetilacetamida (4 mL). La mezcla heterogénea se calentó y se agitó a 90°C durante 35 h. El material crudo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Gilson: Columna = CombiHT SB-C189 5 µM, 21,2 mm x 100 mm,

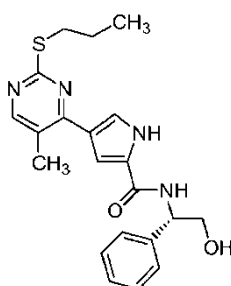
eluyente = TFA al 0,1% gradiente de MeCN/H₂O) proporcionó **III-a-161** como un sólido amarillo (2,0 mg). LC/MS(m/z) 368,12 (M+1), 366,15 (M-1), R_t (HPLC) = 3,77 min, ¹H RMN se correspondía con la estructura.

Ejemplo 20



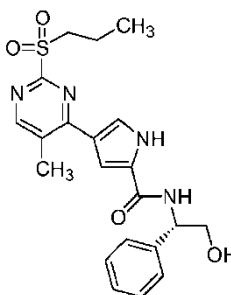
- 5 **(2-Hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-mercapto-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico**: se combinó (2-hidroxi-1-(S)-fenil-etil)amida de ácido 4-(3-dimetilamino-2-metoximetil-acrilóil)-1H-pirrol-2-carboxílico (17,6 mmol, 6,0 g) con tiourea (39 mmol, 3,0 g) y carbonato de potasio (53 mmol, 7,3 g) en etanol (50 mL) y la suspensión resultante se calentó a 90° C durante 24 h. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido negro resultante se diluyó con agua y el sólido se eliminó mediante filtración. El sólido se lavó dos veces con acetato de etilo y la solución acuosa se acidificó a pH 5-6 con HCl (2 N). El sólido formado se eliminó mediante filtración y la solución acuosa se extrajo después dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío para producir el compuesto del título como un sólido marrón (3,0 g, 48% de rendimiento). Método B de HPLC, R_t = 3,7 minutos, ¹H RMN se correspondía con la estructura.

Ejemplo 21



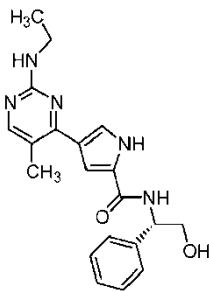
- 15 **(2-Hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico**: A una solución de (2-hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-mercapto-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (7,7 mmol, 2,74 mmol) en amoníaco acuoso (15%) se añadió a temperatura ambiente yoduro de n-propilo (11,6 mmol, 1,1 mL). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se utilizó directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN se correspondía con la estructura.

Ejemplo 22



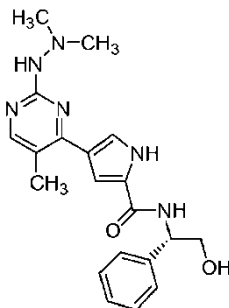
- 25 **(2-Hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(propan-1-sulfonil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico**: El compuesto de tiopropilo (7,7 mmol, 3,05 g) preparado en el Ejemplo 21 anterior se disolvió en 120 mL de etanol. A esta solución, mantenida a temperatura ambiente, se añadió m-CPBA (70% p/p, 23,1 mmol, 4,0 g). La solución se agitó durante unas 4 horas adicionales a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, luego se lavó 4 veces con una solución de hidróxido de sodio (1 N). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,7 g, 51% de rendimiento en los 2 etapas). Método B de HPLC, R_t=5,4 minutos. ¹H RMN se correspondía con la estructura.

Ejemplo 23



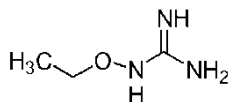
5 **(2-Hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico:** A una solución de (2-hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(propan-1-sulfonyl)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico (47 μ mol, 20 mg) en DMSO (1 mL) se añadió etilamina (0,5 mmol, 150 μ L). La mezcla se calentó a 130°C durante 24 horas para producir el compuesto del título. LC/MS(m/z) 366,2 (M+1); Método B de HPLC, R_t =4,2 minutos; 1 H RMN se correspondía con la estructura.

Ejemplo 24

**III-a-226**

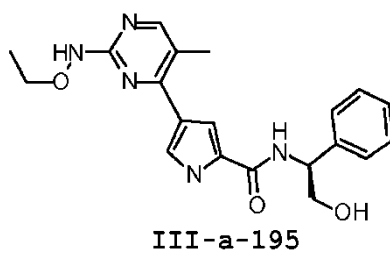
10 **(2-Hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(N',N'-dimetil-hidrazino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico (III-a-226):** A una solución de (2-hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(3-dimetilamino-2-metoximetil-acrililoil)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,15 mmol, 50 mg) en DMA (2 mL) se añadió dimetil-N,N-aminoguanidina $\cdot$ 2HCl (0,17 mmol, 30 mg) y carbonato de potasio (0,36 mmol, 50 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 100°C. El
15 disolvente se eliminó por alto vacío "GeneVac" y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Gilson: Columna = CombiHT SB-C189 5 μ M 21,2 mm x 100 mm, eluyente = TFA al 0,1% gradiente de MeCN/H₂O) seguido por TLC preparativa (sílice, MeOH al 5% en CH₂Cl₂) las "eluciones dobles" proporcionaron el compuesto **III-a-226** como un sólido amarillo pálido (1,3 mg). Método B de HPLC, R_t =4,03 min; LC/MS(m/z) 381,1 (M+1), 379,1 (M-1); 1 H RMN se correspondía con la estructura.

Ejemplo 25



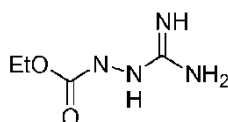
25 **Etanolguanidina:** se añadió clorhidrato de etanolamina (200 mg, 2 mmol) a una mezcla de N,N'-di-boc-N"-trifilguanidina (800 mg, 2 mmol) y TEA (0,28 mL, 2 mmol) en diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó durante la noche, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con bisulfato de sodio (2 M), bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre NaSO₄ y se concentró a vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea eluyendo con 20% de CH₂Cl₂/hexano para producir un sólido blanco (0,56 g, 92%). 1 H RMN (CDCl₃): δ 4,18 (q, 2H), 1,60 (d, 18H), 1,37 (t, 3H). A esta bis-Boc guanidina se añadió HCl/dioxano 4 M (5 mL). La mezcla se agitó durante 24 h y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,26 g). 1 H RMN (MeOD): δ 3,92 (q, 2H), 1,27 (t, 3H). MS (M+1) 104.

Ejemplo 26



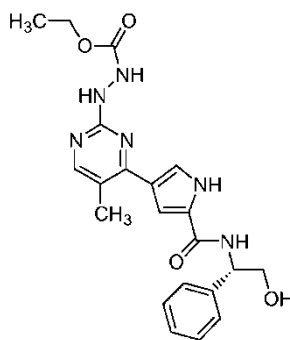
(2-Hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etanolamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (III-a-195): A una mezcla de (2-hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(3-dimetilamino-2-metil-acrilóil)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,1 mmol) y K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en DMF (1 mL) se añadió cloruro de etanolguanidina hidrogenada (0,2 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 6 horas a 90°C. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró a vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Gilson: Columna = CombiHT SB-C189 5 μ M 21,2 mm x 100 mm, eluyente = TFA al 0,1% gradiente de MeCN/H₂O) para proporcionar el compuesto III-a-195 como un aceite amarillo (21 mg). HPLC (método B) R_t = 4,08 min; MS (M+1) 382,1.

Ejemplo 27



Etil carbamato guanidina: Se añadió etilcarbamato (208 mg, 2 mmol) a una solución de N'N'-di-boc N''-trifilguanidina (800 mg, 2 mmol) en diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó durante la noche luego se diluyó con EtOAc, se lavó con el bisulfato de sodio (2 M), bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre $NaSO_4$ anhidro y se concentró a vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea eluyendo con 30% de EtOAc/hexano para producir un sólido blanco (0,55 g). A esta bis-boc guanidina se añadió HCl/Dioxano 4 M (5 mL). La mezcla se agitó durante 24 horas y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (MeOD): δ 3,4.18 (d, 2H), 3,26 (s, 1H), 1,28 (t, 3H). MS (M+1) 134.

Ejemplo 28



III-a-218

(2-Hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etil-carbamato-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (III-a-218): A una mezcla de (2-hidroxi-1-(S)-fenil-etil)-amida de ácido 4-(3-dimetilamino-2-metil-acrilóil)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,1 mmol) y K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en DMF (1 mL) se añadió cloruro de etil carbamato guanidina hidrogenada (0,2 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 6 horas a 90°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Gilson: Columna = CombiHT SB-C189 5 μ M 21,2 mm x 100 mm, eluyente = TFA al 0,1% gradiente de MeCN/H₂O) para proporcionar el compuesto III-a-218 como un aceite amarillo (10 mg). La HPLC (método B) R_t = 4,03; MS (M+1) 425,1. ¹H RMN (MeOD) 8,08 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,7 (s, 1H), 7,24-7,5 (m, 5H); 5,15 (t, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,85 (m, 2H); 2,5 (s, 3H).

Ejemplo 29

Se han preparado otros compuestos de fórmula III-a por métodos sustancialmente similares a aquellos descritos en los Ejemplos 1-28 anteriores y los ilustrados en los Esquemas I-XII. Los datos de la caracterización de estos compuestos se resumen en la Tabla 3 siguiente e incluyen datos de LC/MS, HPLC y ¹H RMN.

Cuando sea aplicable, los datos de ¹H RMN se resumen en la siguiente Tabla 3, en donde "Y" designa datos de ¹H RMN que están disponibles y que se encontró que se correspondían con la estructura. Los números de compuesto

corresponden a los números de compuesto mencionados en la Tabla 1.

Tabla 3. Datos de caracterización para Compuestos Seleccionados

Nº de Compuesto III-a-	M+1	M-1	Método HPLC	R _t (min)	¹ H RMN
122	352,17	-	-	-	-
136	432,2	429,8	B	5,53	-
137	444,3	442,3	B	5,00	-
138	430,2	428,3	B	4,47	Y
139	458,3	456,3	B	4,72	-
140	493,3	491,3	B	4,45	-
141	520,2	518,2	B	5,98	-
142	436,2	-	B	4,0	-
144	440,17	-	A	10,1	Y
145	446,2	444,1	B	5,45	-
146	482,2	-	B	5,69	-
147	464,2	-	B	5,87	-
148	500,1	-	B	6,12	-
149	482,2	480,4	B	6,11	-
150	428,2	426,2	B	5,13	-
153	380,2	378,2	B	4,63	Y
154	420,1	418,1	B	4,74	Y
155	458,2	456,1	B	4,76	Y
156	441,13	-	B	5,14	-
157	498,2	-	B	6,00	-
159	392,2	390,1	B	4,75	Y
162	378,2	376,2	B	4,29	Y
163	380,2	378,0	B	4,65	Y
180	338,15	-	B	3,8	-
181	396,22	-	B	3,9	-
182	382,18	-	B	4,1	-
183	352,17	-	-	-	-
188	367,2	-	B	2,86	Y
190	453,1	-	B	5,86	Y
191	3 84,1	-	B	4,46	Y
192	3 84,1	-	B	4,41	Y
214	428,1	-	B	4,9	-
215	415,1	-	B	4,3	Y
216	422,1	-	B	4,43	Y
217	422,1	-	B	4,44	-
219	429,3	-	B	3,64	Y
221	405,19	-	B	4,5	-
227	482,4	-	B	5,5	-

Nº de Compuesto III-a-	M+1	M-1	Método HPLC	R _t (min)	¹ H RMN
229	419,03	-	B	4,29	Y
230	510,4	-	B	5,19	-
231	432,3	-	B	5,23	Y

Ensayo biológico

La actividad de los presentes compuestos como inhibidores de proteína cinasa se puede analizar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de ya sea la actividad de fosforilación o la actividad de ATPasa de la proteína cinasa activada. Los ensayos alternativos *in vitro* cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la proteína cinasa. La unión del inhibidor se puede medir mediante radiomarcación del inhibidor antes de la unión, aislando el complejo de inhibidor/proteína cinasa y determinando la cantidad de radiomarcación unida. Alternativamente, la unión del inhibidor se puede determinar realizando un experimento de competencia en donde los nuevos inhibidores se incuban con la proteína cinasa unida a radioligandos conocidos. Los detalles de las condiciones utilizadas para realizar estos análisis se muestran en los Ejemplos 30 a 37.

Ejemplo 30

Ensayo para la inhibición de erk

Los compuestos se sometieron a ensayo para analizar la inhibición de ERK2 mediante un ensayo espectrofotométrico de enzima acoplada (Fox et al. (1998) Protein Sci 7, 2249). En este análisis, se incubó una concentración fija de ERK2 activada (10 nM) con diversas concentraciones del compuesto en DMSO (2,5%) durante 10 min a 30°C en tampón HEPES 0,1 M, pH 7,5, que contenía MgCl₂ 10 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 200 µM, 150 g/mL de piruvato cinasa, 50 µg/mL de lactato deshidrogenasa y péptido erktide 200 µM. La reacción se inició mediante la adición de ATP 65 µM. Se vigiló la tasa de disminución de la absorbancia a 340 nM. La CI₅₀ se evaluó a partir de los datos de la tasa como una función de la concentración inhibitoria.

La Tabla 4 muestra los resultados de la actividad de los compuestos seleccionados de esta invención en el ensayo de inhibición de ERK2. Los números de compuesto se corresponden con los números del compuesto en la Tabla 1. Los compuestos que tenían una actividad designada como "A" proporcionaban una inhibición porcentual menor o igual a 33%; los compuestos que tenían una actividad designada como "B" proporcionaban una inhibición porcentual entre 24% y 66%; y los compuestos que tenían una actividad designada como "C" proporcionaban una inhibición porcentual entre 67% y 100%. Los compuestos que tenían una actividad designada como "D" proporcionaban una K_i menor de 0,1 micromolar; los compuestos que tenían una actividad designada como "E" proporcionaban una K_i entre 0,1 y 1,0 micromolar; y los compuestos que tenían una actividad designada como "F" proporcionaban una K_i superior a 1,0 micromolar.

Tabla 4. Actividad Inhibitoria de ERK2 de Compuestos Seleccionados

Nº III-a-	Actividad	Nº III-a-	Actividad	Nº III-a-	Actividad
2	B	3	A	4	A
5	A	6	A	7	A
8	A	9	A	10	A
11	A	12	B	13	A
14	B	15	A	16	A
17	A	18	A	19	A
20	A	21	B	22	A
23	C	24	A	25	A
26	A	27	A	28	A
29	C	30	A	31	A
32	A	33	A	34	B
35	B	36	B	37	C
39	C	40	C	41	A
42	C	43	A	44	C

ES 2 549 677 T3

Nº III-a-	Actividad	Nº III-a-	Actividad	Nº III-a-	Actividad
45	B	46	A	47	C
48	B	49	A	50	A
51	A	52	A	53	A
54	A	55	A	56	A
57	A	58	A	59	A
60	A	61	A	62	C
63	A	64	A	65	A
66	A	67	A	68	A
69	A	70	A	71	A
72	B	100	A	101	A
102	A	103	F	104	A
105	E	107	F	111	D
112	D	114	F	117	D
120	E	121	A	122	C
123	A	124	C	125	A
131	A	132	F	133	F
134	D	135	C	139	D
140	D	141	D	142	D
144	E	145	D	147	D
148	D	149	D	150	D
151	D	152	D	153	D
154	D	155	D	157	D
158	D	159	D	160	E
161	E	162	D	163	D
166	E	168	F	169	E
170	F	171	F	172	F
173	E	174	D	175	D
176	D	177	D	178	D
179	D	180	F	184	E
188	E	189	D	190	E
191	D	192	E	193	D
194	D	195	D	196	D
197	F	198	D	199	D
200	D	201	D	202	D
203	D	204	D	205	D
206	D	207	D	208	D
209	D	210	D	211	D
212	D	213	D	214	D
215	D	216	D	217	D
218	E	219	D	220	D

Nº III-a-	Actividad	Nº III-a-	Actividad	Nº III-a-	Actividad
221	D	222	D	223	D
224	D	225	D	226	D
227	D	229	E	230	D
231	D	232	D	233	D
234	D	235	D	236	D
237	D	238	D	-	-

Ejemplo 31

Inhibición de erk2: Ensayo de Proliferación Celular

Los compuestos se pueden someter a ensayo para estudiar la inhibición de ERK2 mediante un ensayo de proliferación celular. En este ensayo, se prepara un medio completo añadiendo suero bovino fetal al 10% y una solución de penicilina/estreptomicina a un medio RPMI 1640 (JRH Biosciences). Células cancerígenas de colon (línea celular HT-29) se añaden a cada uno de los 84 pocillos de una placa de 96 pocillos, con una densidad de siembra de 10.000 células/pocillo/150 μ L. Se dejó que las células se fijaran a la placa mediante incubación a 37°C durante 2 horas. Se preparó una solución del compuesto del ensayo en medio completo mediante dilución en serie, para obtener las siguientes concentraciones: 20 μ M, 6,7 μ M, 2,2 μ M, 0,74 μ M, 0,25 μ M y 0,08 μ M. La solución del compuesto del ensayo (50 μ L) se añadió a cada uno de los 72 pocillos que contenían células. A los 12 pocillos restantes que contenían células, solo se añadió medio completo (200 μ L) para formar un grupo control para medir la proliferación máxima. A los 12 pocillos vacíos restantes, se añadió medio completo para formar un grupo vehículo de control para medir el ruido de fondo. Las placas se incubaron a 37°C durante 3 días. Una solución madre de 3 H-timidina (1 mCi/mL, New England Nuclear, Boston, MA) se diluyó entonces a 20 μ Ci/mL en medio RPMI, después se añadió a cada pocillo 20 μ L de esta solución. Las placas se incubaron adicionalmente a 37°C durante 8 horas, después se realizó la recogida y el análisis de la absorción de 3 H-timidina, utilizando un contador de centelleo para líquidos.

Los compuestos III-a-116, III-a-139 y III-a-136 mostraron todos tener una CI_{50} menor que 0,1 μ M.

Ejemplo 32

Ensayo de inhibición de erk1

Los compuestos se sometieron a ensayo para estudiar la inhibición de ERK1 mediante un ensayo espectrofotométrico acoplado a enzimas (Fox et al. (1998) Protein Sci 7, 2249). En este ensayo, una concentración fija de ERK1 activada (20 nM) se incubó con diversas concentraciones del compuesto en DMSO (2,0%) durante 10 min a 30°C en tampón HEPES 0,1 M, pH 7,5, que contenía $MgCl_2$ 10 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 200 μ M, 30 μ g/mL de piruvato cinasa, 10 μ g/mL de lactato deshidrogenasa y péptido erk1ide 150 μ M. La reacción se inició mediante la adición de ATP 140 μ M (20 μ L). Se vigiló la tasa de disminución de la absorbancia a 340 nM. La K_i se evaluó a partir de los datos de la tasa como una función de la concentración inhibitoria.

Ejemplos de los compuestos que se encontraron para inhibir ERK1 con una actividad menor de 0,1 μ M incluyen III-a-202, III-a-204 y III-a-205.

Ejemplo 33

Ensayo de inhibición de gsk-3

Los compuestos se escrutaron en busca de capacidad para inhibir la actividad de GSK-3 β (AA 1-420) utilizando un sistema de enzima acoplada convencional (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249). Las reacciones se llevaron a cabo en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7,5), $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 25 mM, NADH 300 μ M, DTT 1 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo eran ATP 20 μ M (Sigma Chemicals, St Louis, MO) y péptido 300 μ M (HSSPHQS (PO_3H_2) EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA). Las reacciones se llevaron a cabo a 30°C y GSK-3 β 20 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzima acoplada fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 μ M, 30 μ g/ml de piruvato cinasa y 10 μ g/ml de lactato deshidrogenasa.

Se preparó una solución tampón madre para el ensayo que contenía todos los reactivos mencionados anteriormente con excepción de ATP y el compuesto del ensayo de interés. La solución madre tampón para el ensayo (175 μ l) se incubó en una placa de 96 pocillos con 5 μ l del compuesto del ensayo de interés, con concentraciones finales en el intervalo de 0,002 μ M a 30 μ M a 30°C durante 10 min. Típicamente, se realizó una titulación de 12 puntos, preparando diluciones en serie (a partir de concentrados de compuesto 10 mM) con DMSO de los compuestos del ensayo en las placas hijas. La reacción se inició mediante la adición de 20 μ l de ATP (concentración final de 20 μ M). Se obtuvieron las tasas de reacción utilizando un lector de placas de Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA)

durante 10 min a 30°C. Los valores de K_i se determinaron a partir de los datos de la tasa como una función de la concentración inhibitoria.

- 5 La Tabla 5 muestra los resultados de la actividad de los compuestos seleccionados de esta invención en el ensayo de inhibición de GSK3. Los números de los compuestos se corresponden con los números de los compuestos en la Tabla 1. Los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionan un K_i menor que 0,1 micromolar; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionan una K_i entre 0,1 y 1,0 micromolar; y los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionan una K_i mayor que 1,0 micromolar.

Tabla 5. Actividad Inhibitoria de GSK3 de los Compuestos Seleccionados

Nº III-a-	Actividad	Nº III-a-	Actividad	Nº III-a-	Actividad
116	A	117	A	134	C
136	A	137	A	138	A
139	A	140	A	141	A
142	A	144	C	145	A
146	B	147	A	148	A
149	A	150	B	151	A
152	A	153	A	154	A
155	B	156	B	157	A
158	A	159	A	162	A
166	C	172	C	173	C
174	A	175	B	176	A
177	B	178	B	179	A
181	C	184	C	187	C
188	C	189	C	190	B
191	B	193	B	194	A
196	C	198	C	199	A
200	C	201	B	202	C
203	B	205	B	206	A
207	B	208	A	209	A
210	C	211	B	212	A
213	B	214	B	215	A
216	A	217	A	222	B
223	A	224	A	225	A
227	C	228	A	230	B
231	A	232	B	233	C

10 Ejemplo 34

Ensayo de inhibición de aurora-2

Los compuestos se escrutaron de la siguiente forma en busca de su capacidad para inhibir Aurora-2 utilizando un ensayo de enzima acoplada convencional (Fox et al. (1998) Protein Sci 7, 2249).

- 15 A una solución tampón madre para ensayo que contenía HEPES 0,1 M 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, NaCl 25 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 mM, 30 mg/ml de piruvato cinasa, 10 mg/ml de lactato deshidrogenasa, ATP 40 mM y péptido 800 μ M (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) se añadió una solución en DMSO de un compuesto de la presente invención hasta tener una concentración final de 30 μ M. La mezcla resultante se incubó a 30°C durante 10 min. La reacción se inició mediante la adición de 10 μ L de solución madre de Aurora-2 para proporcionar una concentración final de 70 nM en el ensayo. Las tasas de reacción se obtuvieron mediante vigilancia de la

absorbancia a 340 nm durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C, utilizando un lector de placas de BioRad Ultramark (Hercules, CA). Los valores de K_i se determinaron a partir de los datos de la tasa como una función de la concentración inhibitoria. Ejemplos de los compuestos que se encontraron que inhiben Aurora-2 incluyen III-a-116, III-a-117, III-a-136, III-a-138, III-a-139, III-a-140 y III-a-141.

5 Ejemplo 35

Ensayo de inhibición de cdk-2

Los compuestos se escrutaron de la siguiente forma para estudiar su capacidad para inhibir CDK-2 utilizando un análisis de enzima acoplada convencional (Fox et al. (1998) Protein Sci 7, 2249).

10 A una solución tampón madre para ensayo que contenía HEPES 7,5 0,1 M, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, NaCl 25 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 mM, 30 mg/ml de piruvato cinasa, 10 mg/ml de lactato deshidrogenasa, ATP 100 mM y péptido 100 μ M (MAHHHRSPRKRAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) se añadió una solución en DMSO de un compuesto de la presente invención con una concentración final de 30 μ M. La mezcla resultante se incubó a 30°C durante 10 min.

15 La reacción se inició mediante la adición de 10 μ L de solución madre de CDK-2/Ciclina A para proporcionar una concentración final de 25 nM en el ensayo. Las tasas de reacción se obtuvieron vigilando la absorbancia a 340 nm durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C, utilizando un lector de placas de BioRad Ultramark (Hercules, CA). Los valores de K_i se determinaron a partir de los datos de la tasa como una función de la concentración inhibitoria.

20 Los siguientes compuestos mostraron tener valores de K_i menores de 0,1 μ M para CDK-2: III-a-116, III-a-142, III-a-149 y III-a-152.

Los siguientes compuestos mostraron tener valores de K_i entre 0,1 μ M y 1 μ M para CDK-2: III-a-146, III-a-148, III-a-150, III-a-155, III-a-162 y III-a-174.

Los siguientes compuestos mostraron tener valores de K_i entre 1,0 y 20,0 μ M para CDK-2: III-a-117, III-a-156 y III-a-159.

25 Ejemplo 36

Ensayo de inhibición de lck

Los compuestos se evaluaron como inhibidores de la cinasa Lck humana utilizando o bien un ensayo basado en radioactividad o un análisis espectrofotométrico.

Ensayo A de inhibición de Lck: Ensayo basado en Radioactividad

30 Los compuestos se sometieron a ensayo como inhibidores de la cinasa Lck de timo bovino de longitud completa (de Upstate Biotechnology, n° de cat. 14-106) expresados y purificados a partir de células víricas baculiformes. La actividad de la cinasa Lck se supervisó mediante la incorporación de ^{33}P de ATP en la tirosina de un sustrato polimérico poli Glu-Tyr aleatorio de la composición, Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, n° de cat. P-0275). Las siguientes fueron las concentraciones finales de los componentes del ensayo: HEPES 0,025 M, pH 7,6, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 2 mM, 0,25 mg/ml de BSA, ATP 10 μ M (^{33}P -ATP 1-2 μ Ci por reacción), 5 mg/ml de poli Glu-Tyr y 1-2 unidades de cinasa Src humana recombinante. En un ensayo típico, todos los componentes de la reacción con excepción de ATP se mezclaron previamente y se dividieron en partes alícuotas en pocillos de la placa del ensayo. Se añadieron los inhibidores disueltos en DMSO a los pocillos para proporcionar una concentración final de DMSO de 2,5%. La placa del ensayo se incubó a 30°C durante 10 min antes de comenzar la reacción con ^{33}P -ATP. Después de 20 min de reacción, las reacciones se inactivaron con 150 μ L de ácido tricloroacético (TCA) al 10% que contenía Na_3PO_4 20 mM. Las muestras inactivadas se transfirieron después a una placa de filtro de 96 pocillos (Whatman, UNI-filter GF/F Glass Fiber Filter, n° de cat. 7700-3310) instalada sobre un colector de vacío de las placas de filtro. Las placas de filtro se lavaron cuatro veces con TCA al 10% que contenía Na_3PO_4 20 mM y luego 4 veces con metanol. Se añadieron entonces 200 μ L de fluido para centelleo a cada pocillo. Las placas se sellaron y la cantidad de radioactividad asociada con los filtros se cuantificó en un contador de centelleo TopCount. La radioactividad incorporada se reflejó en un gráfico como una función de la concentración inhibitoria. Los datos se ajustaron a un modelo cinético de inhibición competitiva para obtener la K_i para el compuesto.

Ensayo B de inhibición de Lck: Ensayo Espectrofotométrico

50 El ADP producido a partir de ATP mediante la fosforilación del sustrato poli Glu-Tyr catalizada por la cinasa Lck recombinante humana, se cuantificó utilizando un ensayo de enzima acoplada (Fox et al. (1998) Protein Sci 7, 2249). En este ensayo una molécula de NADH se oxidó a NAD para cada molécula de ADP producida en la reacción de la cinasa. La desaparición de NADH se puede controlar convenientemente a 340 nm.

Las siguientes eran las concentraciones finales de los componentes del ensayo: HEPES 0,025 M, pH 7,6, $MgCl_2$ 10

mM, DTT 2 mM, 5 mg/ml de poli Glu-Tyr y 50 nM de cinasa Lck humana recombinante. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzima acoplada fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 200 μ M, 30 μ g/ml de piruvato cinasa y 10 μ g/ml de lactato deshidrogenasa.

En un ensayo típico, todos los componentes de la reacción con excepción de ATP se mezclaron previamente y se dividieron en partes alícuotas en pocillos de la placa del ensayo. Se añadieron a los pocillos los inhibidores disueltos en DMSO para proporcionar una concentración final de DMSO de 2,5%. La placa para el ensayo se incubó a 30°C durante 10 min antes de comenzar la reacción con ATP 150 μ M. La absorbancia cambió a 340 nm con el tiempo, la tasa de la reacción se vigiló en un lector de placas para dispositivos moleculares. Los datos de la tasa como una función de la concentración inhibitoria se ajustaron al modelo cinético de inhibición competitiva para obtener la K_i del compuesto.

Se mostró que los siguientes compuestos tenían valores de K_i menores que 1 μ M para Lck: III-a-170, III-a-171, III-a-172, III-a-173, III-a-181 y III-a-203.

Los siguientes compuestos mostraron tener valores de K_i entre 1,0 y 20,0 μ M para Lck: III-a-204, III-a-205, III-a-206 y III-a-207.

Ejemplo 37

Ensayo de inhibición de akt3

Los compuestos se escrutaron para estudiar su capacidad para inhibir AKT3 utilizando un ensayo de enzima acoplada convencional (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249). Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 100 mM 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo eran ATP 170 μ M (Sigma Chemicals) y péptido 200 μ M (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Los análisis se llevaron a cabo a 30°C y AKT3 45 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzima acoplada eran fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 μ M, 30 μ g/ml de piruvato cinasa y 10 μ g/ml de lactato deshidrogenasa.

Se preparó una solución tampón madre para el ensayo que contenía todos los reactivos mencionados anteriormente, con excepción de AKT3, DTT y el compuesto del ensayo de interés. Se colocaron 56 μ l de la solución madre en una placa de 384 pocillos, seguido por la adición de 1 μ l de la solución madre en DMSO 2 mM que contenía el compuesto del ensayo (concentración final del compuesto 30 μ M). La placa se preincubó durante aproximadamente 10 minutos a 30°C y la reacción se inició mediante la adición de 10 μ l de enzima (concentración final 45 nM) y DTT 1 mM. Se obtuvieron las tasas de reacción utilizando un lector de placa de BioRad Ultramark (Hercules, CA) durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C. Los compuestos que mostraban más del 50% de inhibición frente a los pocillos estándar que contenían la mezcla del ensayo y DMSO sin el compuesto del ensayo, se titularon para determinar los valores de CI_{50} .

Los compuestos seleccionados, de esta invención que inhiben AKT3 incluyen: III-a-238.

Apéndice A: Nombres de los Números de los Compuestos de la Tabla 1 III-a

- 1: Dimetilamida de ácido 4-(2-amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 2: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona;
- 3: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona;
- 4: (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5: [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona;
- 6: [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-il-metanona;
- 7: {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- 8: {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[1,4']bipiperidinil-1'-il-metanona;
- 9: [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-il-metanona;
- 10: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[1,4']bipiperidinil-1'-il-metanona;
- 11: [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- 12: [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 13: [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona;

- 14: [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-metanona;
- 15: [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona;
- 16: {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-morfolin-4-il-metanona;
- 17: (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 18: [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona;
- 19: (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20: (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 21: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 22: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona;
- 10 23: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[4-(4-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-metanona;
- 24: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;
- 25: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona;
- 26: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-morfolin-4-il-metanona;
- 15 27: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- 28: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[1,4']bipiperidinil-1'-il-metanona;
- 29: Bencil-metil-amida de ácido 4-(2-amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30: [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 31: [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona;
- 20 32: [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;
- 33: Bencil-metil-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 34: {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[4-(4-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-metanona;
- 35: {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;
- 25 36: Bencil-metil-amida de ácido 4-(2-amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 37: [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona;
- 38: [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
- 39: [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;
- 40: Bencil-metil-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 41: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
- 42: Bencil-metil-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 43: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[2-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona;
- 44: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona;
- 45: [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 35 46: [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- 47: [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 48: [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-metanona;

- 49: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 50: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 51: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
- 5 52: 1-(4-{4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonil}-piperazin-1-il)-etanona;
- 53: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;
- 54: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- 55: {4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il}-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
- 56: 1-(4-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonil}-piperazin-1-il)-etanona;
- 10 57: {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
- 58: {4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il}-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- 59: Metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 60: {4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il}-[2-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona;
- 61: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[2-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona;
- 15 62: (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 63: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona;
- 64: {4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il}-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- 65: {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- 20 66: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- 67: {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona;
- 68: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 69: 1-{4-[4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona;
- 70: {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 25 71: {4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona;
- 72: {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-morfolin-4-il-metanona;
- 73: Bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 74: 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 75: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 76: 4-Fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 77: 3-Cloro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 78: 4-Metoxi-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 79: 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 80: (Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 81: (Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 82: (3-Hidroxi-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 83: (3-Hidroxi-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

- 84: 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(2,5-diamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 85: 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 86: 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(5-acetilamino-2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 87: 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-[2-amino-5-(3-metil-ureido)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 88: 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-hidroxi-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 89: 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metilaminometil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 90: 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-hidroximetil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 91: 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-[2-ciclohexiloamino-5-(3-metil-ureido)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 92: 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-[2-acetilamino-5-(3-metil-ureido)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 93: 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(5-hidroxi-2-metanosulfonilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 94: 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 95: 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-hidroximetil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 96: 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 4-(2-ciclohexilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 97: (Piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3,5-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 98: 3-Trifluorometil-bencilamida de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-2-fenilamino-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 99: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3,5-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 100: (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3,5-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 101: (2-Dimetilamino-2-piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3,5-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 102: Metanosulfonil-bencilamida de ácido 4-[2-amino-5-(3,5-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 103: (Benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-amida de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-2-fenilamino-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 104: (2-Morfolin-4-il-2-piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-2-fenilamino-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 105: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 106: (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-propil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 107: (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 108: (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 109: (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 110: (2-Dimetilamino-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 111: Propilamida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 112: (3-Fenil-propil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 113: (Naftalen-1-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 114: Ciclopropilamida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 115: 2-Trifluorometil-bencilamida de ácido 4-(2-etilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

- 116: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 117: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 118: (4-Metil-ciclohexilo)-amida de ácido 4-(2-etilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 119: Isopropilamida de ácido 4-(5-etil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 120: (2-Amino-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 121: Bencil-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 122: (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 123: 1-{4-[4-(2-Etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona;
- 124: (3-Fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 125: [2-(6-Metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-amino-5-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 126: (2-Fenoxi-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 127: (1-Metil-3-fenilpropil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 128: (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 129: (1-Hidroximetil-3-metil-butil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 130: [1-Hidroximetil-2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 131: (Tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 132: 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 4-[2-(2-dietilamino-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 133: Bencilamida de ácido 4-[5-metil-2-(2-piperidin-1-il-quinazolin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 134: [1-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 135: [1-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 136: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 137: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 138: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 139: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 140: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(4-sulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 141: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-benciloxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 142: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(4-hidroxi-ciclohexiloamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 143: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-ciclohexil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 144: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-ciclopropil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

- 145: [1-(3-Fluoro-4-metilfenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 146: [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 147: [1-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 148: [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 149: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 150: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-bencilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 151: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3,4-dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 152: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(4-benciloxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 153: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-isopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 154: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 155: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 156: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 157: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 158: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-isobutilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 159: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 160: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-metoximetil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 161: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metoximetil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 162: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 163: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-propilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 164: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-metoximetil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 165: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-hidroximetil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 166: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 167: (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 168: (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 169: (2-Hidroxi-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 170: (2-Hidroxi-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 171: (2-Hidroxi-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 172: (3-Hidroxi-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

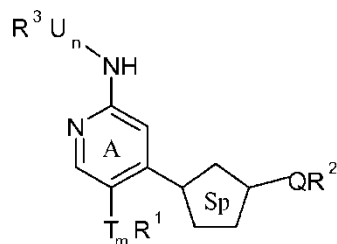
- 173: (3-Hidroxi-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 174: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-ciclopropilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 175: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 176: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 177: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 178: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 179: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-ciclohexilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 121: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 121: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 180: (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 181: (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 183: (2-Hidroxi-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 184: Éster metílico de ácido {[4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonil]-amino}-fenil-acético;
- 186: (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 187: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metoximetil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 188: (2-Hidroxi-1-piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 189: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-hidroximetil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 190: [1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 191: [1-(3-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 192: [1-(2-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 193: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-ciclopropil-1-hidroximetil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 194: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2,3-dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 195: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etoxiamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 196: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 197: (2-Oxo-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 198: [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 199: [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 200: [2-hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(2-cloro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-

- pirrol-2-carboxílico;
- 201: [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 200: [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(3-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 202: [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 203: [2-Hidroxi-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 204: [1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 205: (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 206: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-metoxiamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 207: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-isopropoxiamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 208: (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 209: (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-cloro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 210: (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 211: (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2,3-dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 212: (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 213: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-acetilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 214: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-o-tolilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 215: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 216: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-{5-metil-2-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 217: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-{5-metil-2-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 218: Éster etílico de ácido N'-{4-[5-(2-hidroxi-1-fenil-etilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-5-metil-pirimidin-2-il}-hidrazincarboxílico;
- 35 219: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-{5-metil-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 220: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-ciclopropilmetoxiamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 221: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(isoxazol-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 222: (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 223: (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-o-tolilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 45 224: [1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-o-tolilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

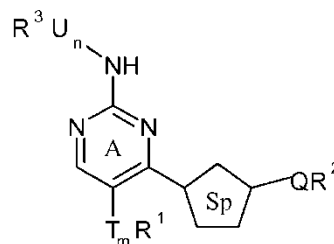
- 225: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-etoxiamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 226: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(N',N'-dimetil-hidrazino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 227: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 228: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(morfolin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico
- 10 229: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 230: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-{2-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-5-metil-pirimidin-4-il}-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 231: [1-(3-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 232: [1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 233: [1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 234: (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 235: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 236: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 237: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(2-metil-ciclopropilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico; y
- 238: (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-cianoamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula II o III:



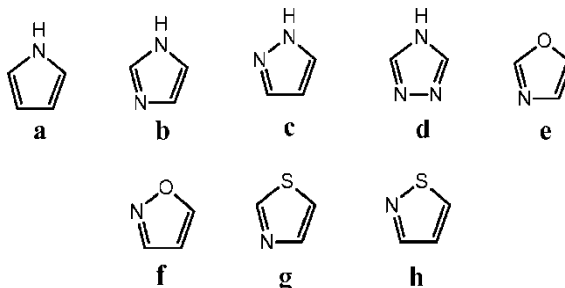
II



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 Sp se selecciona a partir de los siguientes:



10 en donde el Anillo A y QR² se fijan a Sp en posiciones no adyacentes; y en donde Sp tiene hasta dos sustituyentes R⁶, en donde R⁶ se selecciona a partir de un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, F, Cl, (CH₂)_yN(R⁷)₂, N(R⁷)₂, OR⁷, SR⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CON(R⁷)₂, CON(R⁷)₂, SO₂R⁷, NR⁷SO₂R⁷, COR⁷, CN o SO₂N(R⁷)₂, con la condición que dos átomos en el anillo de carbono que se pueden sustituir en Sp no se sustituyan simultáneamente por R⁶;

T es -CO-, -C(O)C(O)-, -CO₂NH-, -C(O)NH-, -C(O)NHNH-, -CO₂-, -OC(O)-, -NHCO₂-, -O-, CH₂NH-, -N(H)N(H)-, -NHC(O)-, -S-, -S(O)₂-, -SO₂NH- o -NHSO₂-;

15 Q es -CO-, -CO₂-, -CONH-, -OC(O)NH-, -C(O)ONH- o -CONHNH-;

U se selecciona a partir de -NR⁷-, -NR⁷CO-, -NR⁷CONR⁷-, -NR⁷CO₂-, -O-, -CONR⁷-, -CO-, -CO₂-, -OC(O)-, -NR⁷SO₂-, -SO₂NR⁷-, -NR⁷SO₂NR⁷- o -SO₂-;

m y n se selecciona cada uno independientemente a partir de cero o uno;

R¹ se selecciona a partir de hidrógeno, CN, halógeno, R, N(R⁷)₂, OR u OH;

20 R² se selecciona a partir de -(CH₂)_yR⁵, -(CH₂)_yCH(R⁵)₂, -(CH₂)_yCH(R⁸)CH(R⁵)₂, -N(R⁴)₂ o -NR⁴(CH₂)_yN(R⁴)₂;

y es 0-6;

R³ se selecciona a partir de R⁷, R, -(CH₂)_yCH(R⁸)R, CN, -(CH₂)_yCH(R⁸)CH(R⁵)₂ o -(CH₂)_yCH(R⁸)N(R⁴)₂;

25 cada R se selecciona independientemente a partir de un grupo sustituido opcionalmente, seleccionado a partir de alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo o un anillo heterocíclico que tiene 3-10 átomos en el anillo;

cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de R, R⁷, -COR⁷, -CO₂R, -CON(R⁷)₂, -SO₂R⁷, -(CH₂)_yR⁵ o -(CH₂)_yCH(R⁵)₂;

30 cada R⁵ se selecciona independientemente a partir de R, OR, CO₂R, (CH₂)_yN(R⁷)₂, N(R⁷)₂, OR⁷, SR⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CON(R⁷)₂, CON(R⁷)₂, SO₂R⁷, NR⁷SO₂R⁷, COR⁷, CN o SO₂N(R⁷)₂;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ sustituido opcionalmente o dos R⁷ en el mismo átomo de nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo he-

terociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

R^8 se selecciona a partir de R , $(CH_2)_wOR^7$, $(CH_2)_wN(R^4)_2$ o $(CH_2)_wSR^7$; y

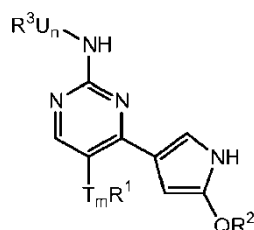
cada w se selecciona independientemente a partir de 0-4; y

cada sustituyente opcional en un grupo arilo o heteroarilo es, independientemente, halógeno, $-R^\circ$, $-OR^\circ$, $-SR^\circ$, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, $-OC(O)(\text{alquilo } C_{1-12})$, Ph sustituido opcionalmente con R° , $-O(Ph)$ sustituido opcionalmente con R° , $-CH_2(Ph)$ sustituido opcionalmente con R° , $-CH_2CH_2(Ph)$ sustituido opcionalmente con R° , $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ CO_2R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-CO_2R^\circ$, $-C(O)R^\circ$, $-C(O)N(R^\circ)_2$, $-OC(O)N(R^\circ)_2$, $-S(O)_2R^\circ$, $-SO_2N(R^\circ)_2$, $-S(O)R^\circ$, $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ SO_2R^\circ$, $-C(=S)N(R^\circ)_2$, $-C(=NH)N(R^\circ)_2$ o $-(CH_2)_yNHC(O)R^\circ$, en donde y es un número entero de 0 a 6 y cada R° es, independientemente, hidrógeno, alifático C_{1-6} sustituido opcionalmente, un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir, $-Ph$ u $-O(Ph)$, en donde cada sustituyente de dicho alifático opcionalmente sustituido de R° es, independientemente, $-NH_2$, $-NH(\text{alifático } C_{1-4})$, $-N(\text{alifático } C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH , $-O(\text{alifático } C_{1-4})$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$, $-O(\text{halo alifático } C_{1-4})$ o halo alifático C_{1-4} ; y cada sustituyente opcional en un grupo alifático o un grupo heterociclilo no aromático es, independientemente, un sustituyente tal y como se ha definido anteriormente para un grupo arilo o heteroarilo o $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(\text{alifático } C_{1-12})$, $=NNHSO_2(\text{alifático } C_{1-12})$ o $=NR^*$; en donde cada R^* es, independientemente, hidrógeno o un alifático C_{1-6} sustituido opcionalmente, en donde cada sustituyente de dicho alifático opcionalmente sustituido de R^* es, independientemente, $-NH_2$, $-NH(\text{alifático } C_{1-4})$, $-N(\text{alifático } C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , $-OH$, $-O(\text{alifático } C_{1-4})$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$, $-O(\text{halo alifático } C_{1-4})$ o halo alifático C_{1-4} ;

en donde

dicho compuesto es para uso en la inhibición de la actividad de ERK-2 en un paciente.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula III-a:



III-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho compuesto tiene una o varias características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

(a) R^3 es hidrógeno, carbociclilo, $-CH(R^8)R$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

(b) T_mR^1 es hidrógeno, amino, OH , carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

(c) R^2 es $-NR^4(CH_2)_yN(R^4)_2$, $-(CH_2)_yR^5$, $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$ o $-(CH_2)_yCH(R^8)CH(R^5)_2$;

(d) R^4 es R , R^7 o $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$; y

(e) R^5 es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 5-6 miembros.

4. Un compuesto según la reivindicación 2 o 3, en donde:

(a) R^3 es hidrógeno, carbociclilo, $-CH(R^8)R$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

(b) T_mR^1 es hidrógeno, amino, OH , carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

(c) R^2 es $-NR^4(CH_2)_yN(R^4)_2$, $-(CH_2)_yR^5$, $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$ o $-(CH_2)_yCH(R^8)CH(R^5)_2$;

(d) R^4 es R, R^7 o $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$; y

(e) R^5 es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 5-6 miembros.

5. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde dicho compuesto tiene una o varias características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

(a) R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, isopropilo, $-CH(CH_2OH)$ fenilo, $-CH(CH_2OH)$ etilo, $-CH(CH_2OH)_2$, $-CH(CH_2OH)$ isopropilo, $-CH(CH_2OH)CH_2$ ciclopropilo o un grupo fenilo, bencilo o isoxazolilo opcionalmente sustituido;

10 (b) T_mR^1 se selecciona a partir de fenilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH_2OCH_3 , CH_2OH , OH, NH_2 , $NHCH_3$, $NHAc$, $NHC(O)NHCH_3$ o CH_2NHCH_3 opcionalmente sustituido;

(c) Q es $-CO-$ o $-CONH-$;

(d) R^2 es $-(CH_2)_yR^5$, $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$ o $-(CH_2)_yCH(R^8)CH(R^5)_2$, en donde R^8 es OH o CH_2OH ; y

15 (e) R^5 es $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, isopropilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil[1,4]diazepan-1-ilo, 4-fenil-piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, imidazolilo, furan-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahydrofuran-2-ilo, ciclohexilo, fenilo, o bencilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 4, en donde:

20 (a) R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, isopropilo, $-CH(CH_2OH)$ fenilo, $-CH(CH_2OH)$ etilo, $-CH(CH_2OH)_2$, $-CH(CH_2OH)$ isopropilo, $-CH(CH_2OH)CH_2$ ciclopropilo o un grupo fenilo, bencilo o isoxazolilo opcionalmente sustituido;

(b) T_mR^1 se selecciona a partir de fenilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH_2OCH_3 , CH_2OH , OH, NH_2 , $NHCH_3$, $NHAc$, $NHC(O)NHCH_3$ o CH_2NHCH_3 opcionalmente sustituido;

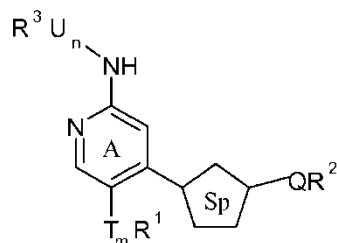
(c) Q es $-CO-$ o $-CONH-$;

(d) R^2 es $-(CH_2)_yR^5$, $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$ o $-(CH_2)_yCH(R^8)CH(R^5)_2$, en donde R^8 es OH o CH_2OH ; y

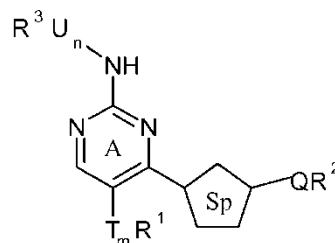
25 (e) R^5 es $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, isopropilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil[1,4]diazepan-1-ilo, 4-fenil-piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, imidazolilo, furan-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahydrofuran-2-ilo, ciclohexilo, fenilo, o bencilo.

7. Un método para inhibir la actividad de ERK-2 en una muestra biológica *in vitro*,

30 en donde dicha muestra biológica se selecciona a partir del grupo que consiste en un cultivo celular, una preparación enzimática, saliva, orina, heces, semen, lágrimas y cualquier extracto de los mismos, cuyo método comprende poner en contacto dicha muestra con un compuesto de fórmula II o III:



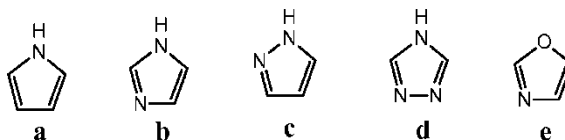
II



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

35 Sp se selecciona a partir de los siguientes:





f



g



h

en donde el Anillo A y QR^2 se fijan a Sp en posiciones no adyacentes; y en donde Sp tiene hasta dos sustituyentes R^6 , en donde R^6 se selecciona a partir de un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, F, Cl, $(CH_2)_yN(R^7)_2$, $N(R^7)_2$, OR^7 , SR^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CON(R^7)_2$, $CON(R^7)_2$, SO_2R^7 , $NR^7SO_2R^7$, COR^7 , CN o $SO_2N(R^7)_2$, con la condición que dos átomos en el anillo de carbono que se pueden sustituir en Sp no se sustituyen simultáneamente por R^6 ;

T es una cadena de alquilideno C_{1-6} saturado o insaturado opcionalmente sustituido, en donde hasta 2 carbonos saturados de la cadena se sustituyen con $-CO-$, $-C(O)C(O)-$, $-CO_2NH-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NHNH-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NHCO_2-$, $-O-$, CH_2NH- , $-N(H)N(H)-$, $-NHC(O)-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2NH-$ o $-NHSO_2-$;

Q es $-CO-$, $-CO_2-$, $-CONH-$, $-OC(O)NH-$, $-C(O)ONH-$ o $-CONHNH-$;

U se selecciona a partir de $-NR^7-$, $-NR^7CO-$, $-NR^7CONR^7-$, $-NR^7CO_2-$, $-O-$, $-CONR^7-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^7SO_2-$, $-SO_2NR^7-$, $-NR^7SO_2NR^7-$ o $-SO_2-$;

m y n se selecciona cada uno independientemente a partir de cero o uno;

R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, CN, halógeno, R, $N(R^7)_2$, OR u OH;

R^2 se selecciona a partir de $-(CH_2)_yR^5$, $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$, $-(CH_2)_yCH(R^8)CH(R^5)_2$, $-N(R^4)_2$ o $-NR^4(CH_2)_yN(R^4)_2$;

y es 0-6;

R^3 se selecciona a partir de R^7 , R, $-(CH_2)_yCH(R^8)R$, CN, $-(CH_2)_yCH(R^8)CH(R^5)_2$ o $-(CH_2)_yCH(R^8)N(R^4)_2$;

cada R se selecciona independientemente a partir de un grupo sustituido opcionalmente, seleccionado a partir de alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo o un anillo heterociclilo que tiene 3-10 átomos en el anillo;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de R, R^7 , $-COR^7$, $-CO_2R$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2R^7$, $-(CH_2)_yR^5$ o $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de R, OR, CO_2R , $(CH_2)_yN(R^7)_2$, $N(R^7)_2$, OR^7 , SR^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CON(R^7)_2$, $CON(R^7)_2$, SO_2R^7 , $NR^7SO_2R^7$, COR^7 , CN o $SO_2N(R^7)_2$;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} sustituido opcionalmente o dos R^7 en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

R^8 se selecciona a partir de R, $(CH_2)_wOR^7$, $(CH_2)_wN(R^4)_2$ o $(CH_2)_wSR^7$; y

cada w se selecciona independientemente a partir de 0-4; y

cada sustituyente opcional en un grupo arilo o heteroarilo es, independientemente, halógeno, R° , $-OR^\circ$, $-SR^\circ$, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, $-OC(O)(alquilo\ C_{1-12})$, Ph sustituido opcionalmente con R° , $-O(Ph)$ sustituido opcionalmente con R° , $-CH_2(Ph)$ sustituido opcionalmente con R° , $-CH_2CH_2(Ph)$ sustituido opcionalmente con R° , $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ CO_2R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-CO_2R^\circ$, $-C(O)R^\circ$, $-C(O)N(R^\circ)_2$, $-OC(O)N(R^\circ)_2$, $-S(O)_2R^\circ$, $-SO_2N(R^\circ)_2$, $-S(O)R^\circ$, $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ SO_2R^\circ$, $-C(=S)N(R^\circ)_2$, $-C(=NH)N(R^\circ)_2$ o $-(CH_2)_yNHC(O)R^\circ$, en donde y es un número entero de 0 a 6 y cada R° es, independientemente, hidrógeno, alifático C_{1-6} sustituido opcionalmente, un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir, $-Ph$ u $-O(Ph)$, en donde cada sustituyente de dicho alifático opcionalmente sustituido de R° es, independientemente, $-NH_2$, $-NH(alifático\ C_{1-4})$, $-N(alifático\ C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH, $-O(alifático\ C_{1-4})$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(alifático\ C_{1-4})$, $-O(halo\ alifático\ C_{1-4})$ o halo alifático C_{1-4} ; y cada sustituyente opcional en un grupo alifático o un grupo heterociclilo no aromático es, independientemente, un sustituyente tal y como se ha definido anteriormente para un grupo arilo o heteroarilo o $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(alifático\ C_{1-12})$, $=NNHSO_2(alifático\ C_{1-12})$ o $=NR^*$, en donde cada R^* es, independientemente, hidrógeno o alifático C_{1-6} sustituido opcionalmente, en donde cada sustituyente de dicho alifático opcionalmente sustituido de R^* es, independientemente, $-NH_2$, $-NH(alifático\ C_{1-4})$, $-N(alifático\ C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , $-OH$, $-O(alifático\ C_{1-4})$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(alifático\ C_{1-4})$, $-O(halo\ alifático\ C_{1-4})$ o halo alifático C_{1-4} .

8. El método según la reivindicación 7, en donde dicho compuesto tiene una o varias o todas las características

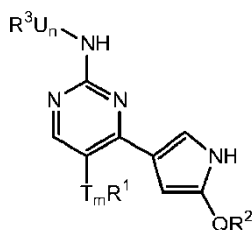
seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

- (a) R^3 es hidrógeno, carbociclilo, $-\text{CH}(R^8)\text{R}$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;
- (b) $T_m R^1$ es hidrógeno, amino, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;
- (c) R^2 es $-\text{NR}^4(\text{CH}_2)_y\text{N}(R^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_y\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(R^5)_2$ o $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(R^8)\text{CH}(R^5)_2$;
- (d) R^4 es R, R^7 o $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(R^5)_2$; y
- (e) R^5 es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 5-6 miembros.

9. El método según la reivindicación 8, en donde dicho compuesto tiene una o varias o todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

- (a) R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, isopropilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{fenilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{etilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{isopropilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{ciclopropilo}$ o un grupo fenilo, bencilo o isoxazolilo opcionalmente sustituido;
- (b) $T_m R^1$ se selecciona a partir de fenilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH_2OCH_3 , CH_2OH , OH, NH_2 , NHCH_3 , NHAc , $\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ o CH_2NHCH_3 opcionalmente sustituido;
- (c) Q es $-\text{CO}-$ o $-\text{CONH}-$;
- (d) R^2 es $-(\text{CH}_2)_y\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(R^5)_2$ o $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(R^8)\text{CH}(R^5)_2$, en donde R^8 es OH o CH_2OH ; y
- (e) R^5 es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, isopropilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil[1,4]diazepan-1-ilo, 4-fenil-piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, imidazolilo, furan-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidrofuran-2-ilo, ciclohexilo, fenilo, o bencilo.

10. El método según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en donde dicho compuesto tiene la fórmula III-a:



III-a

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en:

- Dimetilamida de ácido 4-(2-amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona;
- (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona;
- [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-il-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[1,4']bipiperidinil-1'-il-metanona;
- [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-il-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[1,4']bipiperidinil-1'-il-metanona;

- [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona;
- [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-metanona;
- 5 [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-morfolin-4-il-metanona;
- (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona;
- (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[4-(4-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-metanona;
- 15 {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-morfolin-4-il-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[1,4']bipiperidinil-1'-il-metanona;
- 20 Bencil-metil-amida de ácido 4-(2-amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona;
- [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;
- Bencil-metil-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[4-(4-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;
- Bencil-metil-amida de ácido 4-(2-amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona;
- 30 [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
- [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;
- Bencil-metil-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
- Bencil-metil-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[2-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona;
- [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;

- [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 5 {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il]-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
- 1-(4-{4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonil}-piperazin-1-il)-etanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- 10 [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
- 1-(4-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonil}-piperazin-1-il)-etanona;
- {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
- [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- Metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 [4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-[2-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[2-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona;
- 20 [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 25 1-{4-[4-(2-Amino-5-m-tolil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona;
- {4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- [4-(2-Amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona;
- {4-[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-il}-morfolin-4-il-metanona;
- Bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 4-Fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 3-Cloro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 4-Metoxi-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

- (3-Hidroxi-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (3-Hidroxi-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(2,5-diamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(5-acetilamino-2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-[2-amino-5-(3-metil-ureido)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-hidroxi-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metilaminometil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-hidroximetil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-[2-ciclohexilamino-5-(3-metil-ureido)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-[2-acetilamino-5-(3-metil-ureido)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(5-hidroxi-2-metanosulfonilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 3-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 4-(2-amino-5-hidroximetil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 4-(2-ciclohexilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (Piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3,5-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 3-Trifluorometil-bencilamida de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-2-fenilamino-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3,5-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3,5-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Dimetilamino-2-piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3,5-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 Metanosulfonil-bencilamida de ácido 4-[2-amino-5-(3,5-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (Benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-amida de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-2-fenilamino-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Morfolin-4-il-2-piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-2-fenilamino-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-propil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 (2-Piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Dimetilamino-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- Propilamida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (3-Fenil-propil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (Naftalen-1-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 Ciclopropilamida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

- 2-Trifluorometil-bencilamida de ácido 4-(2-etilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (4-Metil-ciclohexilo)-amida de ácido 4-(2-etilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 Isopropilamida de ácido 4-(5-etil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Amino-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- Bencil-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 1-{4-[4-(2-Etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona;
- 10 (3-Fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [2-(6-Metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-amino-5-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Fenoxi-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (1-Metil-3-fenilpropil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 (1-Hidroximetil-3-metil-butil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-Hidroximetil-2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 4-[2-(2-dietilamino-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 Bencilamida de ácido 4-[5-metil-2-(2-piperidin-1-il-quinazolin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(4-sulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-benciloxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(4-hidroxi-ciclohexiloamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-ciclohexil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-ciclopropil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(3-Fluoro-4-metilfenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

- [1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-bencilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3,4-dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(4-benciloxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-isopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-isobutilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-metoximetil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metoximetil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-propilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 (2-Hidroxi-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 (2-Hidroxi-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (3-Hidroxi-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 (3-Hidroxi-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-ciclopropilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;

- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-ciclohexilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-hidroximetil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- Éster metílico de ácido {[4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonil]-amino}-fenil-acético;
- 10 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metoximetil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-hidroximetil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 [1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(3-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(2-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-ciclopropil-1-hidroximetil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2,3-dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etoxiamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Oxo-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [2-hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(2-cloro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(3-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [2-Hidroxi-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

- [1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-metoxiamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-isopropoxiamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-cloro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2,3-dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-acetilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-o-tolilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- Éster etílico de ácido N'-{4-[5-(2-hidroxi-1-fenil-etilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-5-metil-pirimidin-2-il}-hidrazincarboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-ciclopropilmetoxiamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(isoxazol-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-cianoamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-o-tolilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-o-tolilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-etoxiamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(N',N'-dimetil-hidrazino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(morfolin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(3-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

[1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;

[1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;

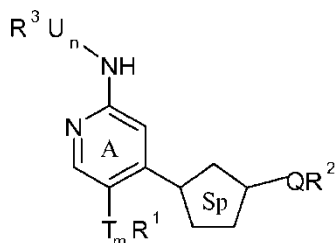
5 (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;

(2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;

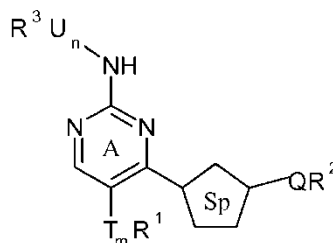
10 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico; y

(2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(2-metil-ciclopropilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico, para uso en la inhibición de la actividad de ERK-2 en un paciente.

12. Un compuesto de fórmula II o III:



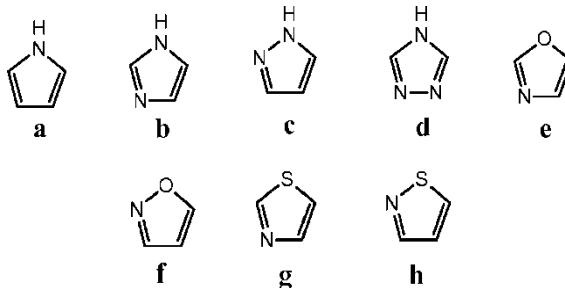
II



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Sp se selecciona a partir de los siguientes:



20 en donde el Anillo A y QR^2 se fijan a Sp en posiciones no adyacentes; y en donde Sp tiene hasta dos sustituyentes R^6 , en donde R^6 se selecciona a partir de un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, F, Cl, $(CH_2)_y N(R^7)_2$, $N(R^7)_2$, OR^7 , SR^7 , $NR^7 COR^7$, $NR^7 CON(R^7)_2$, $CON(R^7)_2$, $SO_2 R^7$, $NR^7 SO_2 R^7$, COR^7 , CN o $SO_2 N(R^7)_2$, con la condición que dos átomos en el anillo de carbono que se pueden sustituir en Sp no se sustituyen simultáneamente por R^6 ;

25 T es una cadena de alquilideno C_{1-6} saturado o insaturado opcionalmente sustituido, en donde hasta 2 carbonos saturados de la cadena se sustituyen con $-CO-$, $-C(O)C(O)-$, $-CO_2 NH-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NHNH-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NHCO_2-$, $-O-$, $CH_2 NH-$, $-N(H)N(H)-$, $-NHC(O)-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2 NH-$ o $-NHSO_2-$;

Q' se selecciona a partir de $-CO_2-$ o $C(O)NR^7-$;

30 U se selecciona a partir de $-NR^7-$, $-NR^7 CO-$, $-NR^7 CONR^7-$, $-NR^7 CO_2-$, $-O-$, $-CONR^7-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^7 SO_2-$, $-SO_2 NR^7-$, $-NR^7 SO_2 NR^7-$ o $-SO_2-$;

m y n se selecciona cada uno independientemente a partir de cero o uno;

R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, CN, halógeno, R, $N(R^7)_2$, OR u OH;

R^2 se selecciona a partir de $-(CH_2)_y CH(R^5)_2$ o $-(CH_2)_y CH(R^8)CH(R^5)_2$;

y es 0-6;

R^3 se selecciona a partir de R^7 , R, $-(CH_2)_yCH(R^8)R$, CN, $-(CH_2)_yCH(R^8)CH(R^5)_2$ o $-(CH_2)_yCH(R^8)N(R^4)_2$;

5 cada R se selecciona independientemente a partir de un grupo sustituido opcionalmente, seleccionado a partir de alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo o un anillo heterociclilo que tiene 3-10 átomos en el anillo;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de R, R^7 , $-COR^7$, $-CO_2R$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2R^7$, $-(CH_2)_yR^5$ o $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de R, OR, CO_2R , $(CH_2)_yN(R^7)_2$, $N(R^7)_2$, OR^7 , SR^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CON(R^7)_2$, $CON(R^7)_2$, SO_2R^7 , $NR^7SO_2R^7$, COR^7 , CN o $SO_2N(R^7)_2$;

10 cada R^7 se selecciona independientemente a partir de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} sustituido opcionalmente o dos R^7 en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

R^8 se selecciona a partir de R, $(CH_2)_wOR^7$, $(CH_2)_wN(R^4)_2$ o $(CH_2)_wSR^7$; y

cada w se selecciona independientemente a partir de 0-4; en donde

15 cada sustituyente opcional en un grupo arilo o heteroarilo es, independientemente, halógeno, $-R^\circ$, $-OR^\circ$, $-SR^\circ$, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, $-OC(O)(\text{alquilo } C_{1-12})$, Ph sustituido opcionalmente con R° , $-O(Ph)$ sustituido opcionalmente con R° , $-CH_2(Ph)$ sustituido opcionalmente con R° , $-CH_2CH_2(Ph)$ sustituido opcionalmente con R° , $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ CO_2R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-CO_2R^\circ$, $-C(O)R^\circ$, $-C(O)N(R^\circ)_2$, $-OC(O)N(R^\circ)_2$, $-S(O)_2R^\circ$, $-SO_2N(R^\circ)_2$, $-S(O)R^\circ$, $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ SO_2R^\circ$, $-C(=S)N(R^\circ)_2$, $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$ o $-(CH_2)_yNHC(O)R^\circ$, en donde y es un número entero de 0 a 6 y cada R° es, independientemente, hidrógeno, alifático C_{1-6} sustituido opcionalmente, un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir, $-Ph$ u $-O(Ph)$, en donde cada sustituyente de dicho alifático opcionalmente sustituido de R° es, independientemente, $-NH_2$, $-NH(\text{alifático } C_{1-4})$, $-N(\text{alifático } C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH, $-O(\text{alifático } C_{1-4})$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$, $-O(\text{halo alifático } C_{1-4})$ o halo alifático C_{1-4} ; y cada sustituyente opcional en un grupo alifático o un grupo heterociclilo no aromático es, independientemente, un sustituyente tal y como se ha definido anteriormente para un grupo arilo o heteroarilo o $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(\text{alifático } C_{1-12})$, $=NNHSO_2(\text{alifático } C_{1-12})$ o $=NR^*$; en donde cada R^* es, independientemente, hidrógeno o un alifático C_{1-6} sustituido opcionalmente, en donde cada sustituyente de dicho alifático opcionalmente sustituido de R^* es, independientemente, $-NH_2$, $-NH(\text{alifático } C_{1-4})$, $-N(\text{alifático } C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , $-OH$, $-O(\text{alifático } C_{1-4})$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$, $-O(\text{halo alifático } C_{1-4})$ o halo alifático C_{1-4} .

13. El compuesto según la reivindicación 12, en donde dicho compuesto tiene una o varias o todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

35 (a) R^3 es hidrógeno, carbociclilo, $-CH(R^8)R$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

(b) T_mR^1 es hidrógeno, amino, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

40 (c) R^5 es R u OR^7 , en donde R es carbocíclico o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente.

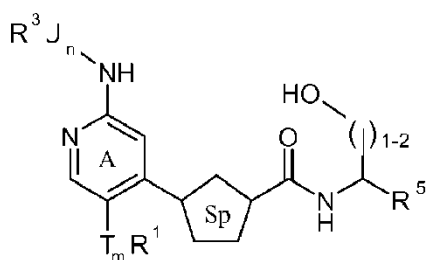
14. El compuesto según la reivindicación 13, en donde dicho compuesto tiene una o varias o todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

45 (a) R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, isopropilo, $-CH(CH_2OH)\text{fenilo}$, $-CH(CH_2OH)\text{etilo}$, $-CH(CH_2OH)_2$, $-CH(CH_2OH)\text{isopropilo}$, $-CH(CH_2OH)CH_2\text{ciclopropilo}$ o un grupo fenilo, bencilo o isoxazolilo opcionalmente sustituido;

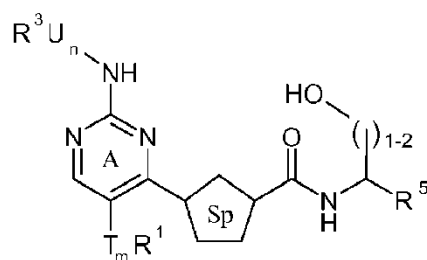
(b) T_mR^1 se selecciona a partir de fenilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH_2OCH_3 , CH_2OH , OH, NH_2 , $NHCH_3$, $NHAc$, $NHC(O)NHCH_3$ o CH_2NHCH_3 opcionalmente sustituido; y

(c) R^5 es OH, $-CH_2OH$, carbocíclico o un anillo de fenilo o piridilo opcionalmente sustituido, y Q' es $-C(O)NH-$.

15. El compuesto según la reivindicación 12, en donde dicho compuesto tiene la fórmula formula II" or III":



II''



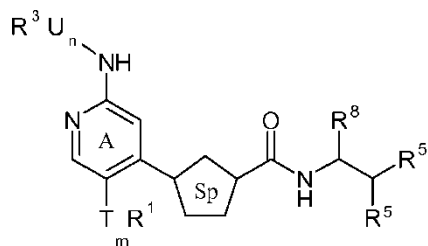
III''

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

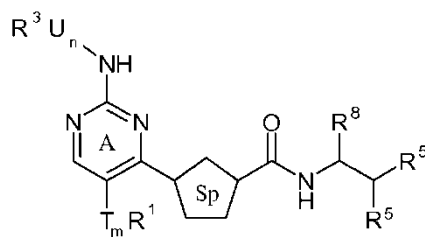
16. El compuesto según la reivindicación 15, en donde dicho compuesto tiene una o varias o todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

- 5 (a) R^3 es hidrógeno, carbociclilo, $-\text{CH}(\text{R}^8)\text{R}$ o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;
- (b) T_mR^1 es hidrógeno, $\text{N}(\text{R}^4)_2$, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y
- (c) R^5 es un anillo arilo o heteroarilo o carbocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente.

10 17. El compuesto según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en donde dicho compuesto tiene la fórmula II° or III°:



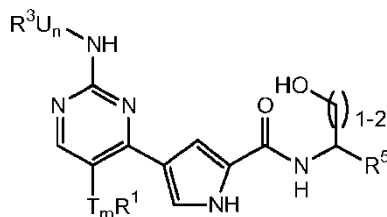
II°



III°

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto según la reivindicación 12, en donde el compuesto tiene la fórmula III-a':



III-a'

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

T es una cadena de alquilideno C_{1-6} saturado o insaturado opcionalmente sustituido, en donde hasta 2 carbonos saturados de la cadena se sustituyen con $-\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CO}_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{NHCO}_2-$, $-\text{O}-$, $\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{H})\text{N}(\text{H})-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ o $-\text{NHSO}_2-$;

20

U se selecciona a partir de $-\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{CO}-$, $-\text{NR}^7\text{CONR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CONR}^7-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{NR}^7-$ o $-\text{SO}_2-$;

m y n se selecciona cada uno independientemente a partir de cero o uno;

R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, CN, halógeno, R, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, OR u OH;

R^3 se selecciona a partir de R^7 , R, $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(\text{R}^8)\text{R}$, CN, $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(\text{R}^8)\text{CH}(\text{R}^5)_2$ o $-(\text{CH}_2)_y\text{CH}(\text{R}^8)\text{N}(\text{R}^4)_2$;

cada R se selecciona independientemente a partir de un grupo sustituido opcionalmente, seleccionado a partir de alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo o un anillo heterociclilo que tiene 3-10 átomos en el anillo;

5 cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de R, R⁷, -COR⁷, -CO₂R, -CON(R⁷)₂, -SO₂R⁷, -(CH₂)_yR⁵ o -(CH₂)_yCH(R⁵)₂;

cada R⁵ se selecciona independientemente a partir de R, OR, CO₂R, (CH₂)_yN(R⁷)₂, N(R⁷)₂, OR⁷, SR⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CON(R⁷)₂, CON(R⁷)₂, SO₂R⁷, NR⁷SO₂R⁷, COR⁷, CN o SO₂N(R⁷)₂;

10 cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ sustituido opcionalmente o dos R⁷ en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

R⁸ se selecciona a partir de R, (CH₂)_wOR⁷, (CH₂)_wN(R⁴)₂ o (CH₂)_wSR⁷; y

cada w se selecciona independientemente a partir de 0-4; en donde

15 cada sustituyente opcional en un grupo arilo o heteroarilo es, independientemente, halógeno, -R^o, -OR^o, -SR^o, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -OC(O)(alquilo C₁₋₁₂), Ph sustituido opcionalmente con R^o, -O(Ph) sustituido opcionalmente con R^o, -CH₂(Ph) sustituido opcionalmente con R^o, -CH₂CH₂(Ph) sustituido opcionalmente con R^o, -NO₂, -CN, -N(R^o)₂, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(O)N(R^o)₂, -NR^oCO₂R^o, -NR^oNR^oC(O)R^o, -NR^oNR^oC(O)N(R^o)₂, -NR^oNR^oCO₂R^o, -C(O)C(O)R^o, -C(O)CH₂C(O)R^o, -CO₂R^o, -C(O)R^o, -C(O)N(R^o)₂, -OC(O)N(R^o)₂, -S(O)₂R^o, -SO₂N(R^o)₂, -S(O)R^o, -NR^oSO₂N(R^o)₂, -NR^oSO₂R^o, -C(=S)N(R^o)₂, -C(=NH)-N(R^o)₂ o -(CH₂)_yNHC(O)R^o, en donde y es un número entero de 0 a 6 y cada R^o es, independientemente, hidrógeno, alifático C₁₋₆ sustituido opcionalmente, un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir, -Ph u -O(Ph), en donde cada sustituyente de dicho alifático opcionalmente sustituido de R^o es, independientemente, -NH₂, -NH(alifático C₁₋₄), -N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, -O(alifático C₁₋₄), -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂(alifático C₁₋₄), -O(halo alifático C₁₋₄) o halo alifático C₁₋₄; y cada sustituyente opcional en un grupo alifático o un grupo heterociclilo no aromático es, independientemente, un sustituyente tal y como se ha definido anteriormente para un grupo arilo o heteroarilo o =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂(alifático C₁₋₁₂), =NNHSO₂(alifático C₁₋₁₂) o =NR*; en donde cada R* es, independientemente, hidrógeno o un alifático C₁₋₆ sustituido opcionalmente, en donde cada sustituyente de dicho alifático opcionalmente sustituido de R* es, independientemente, -NH₂, -NH(alifático C₁₋₄), -N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, -OH, -O(alifático C₁₋₄), -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂(alifático C₁₋₄), -O(halo alifático C₁₋₄) o halo alifático C₁₋₄.

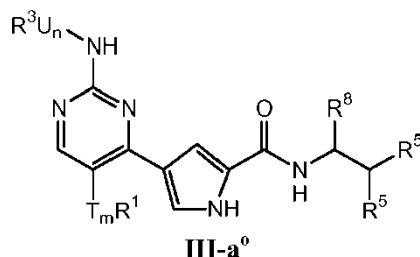
19. El compuesto según la reivindicación 18, en donde dicho compuesto tiene una o varias o todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

- (a) R³ es hidrógeno, carbociclilo, -CH(R⁸)R o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C₁₋₄, heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;
- 35 (b) T_mR¹ es hidrógeno, N(R⁴)₂, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C₁₋₆ o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y
- (c) R⁵ es un anillo arilo o heteroarilo o carbocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente.

20. El compuesto según la reivindicación 19, en donde dicho compuesto tiene una o varias o todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

- 40 (a) R³ se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, isopropilo, -CH(CH₂OH)fenilo, -CH(CH₂OH)etilo, -CH(CH₂OH)₂, -CH(CH₂OH)isopropilo, -CH(CH₂OH)CH₂ciclopropilo o un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido;
- (b) T_mR¹ se selecciona a partir de fenilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH₂OCH₃, CH₂OH, OH, NH₂, NHCH₃, NHAc, NHC(O)NHCH₃ o CH₂NHCH₃ opcionalmente sustituido; y
- 45 (c) R⁵ es ciclohexilo o un anillo de fenilo o piridilo opcionalmente sustituido.

21. Un compuesto según la reivindicación 12, en donde el compuesto tiene la fórmula formula III-a°:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

T es una cadena de alquilideno C₁₋₆ saturado o insaturado opcionalmente sustituido, en donde hasta 2 carbonos saturados de la cadena se sustituyen con -CO-, -C(O)C(O)-, -CO₂NH-, -C(O)NH-, -C(O)NHNH-, -CO₂-, -OC(O)-, -NHCO₂-, -O-, CH₂NH-, -N(H)N(H)-, -NHC(O)-, -S-, -S(O)₂-, -SO₂NH- o -NHSO₂-;

U se selecciona a partir de -NR⁷-, -NR⁷CO-, -NR⁷CONR⁷-, -NR⁷CO₂-, -O-, -CONR⁷-, -CO-, -CO₂-, -OC(O)-, -NR⁷SO₂-, -SO₂NR⁷-, -NR⁷SO₂NR⁷- o -SO₂-;

m y n se selecciona cada uno independientemente a partir de cero o uno;

R¹ se selecciona a partir de hidrógeno, CN, halógeno, R, N(R⁷)₂, OR u OH;

y es 0-6;

R³ se selecciona a partir de R⁷, R, -(CH₂)_yCH(R⁸)R, CN, -(CH₂)_yCH(R⁸)CH(R⁵)₂ o -(CH₂)_yCH(R⁸)N(R⁴)₂;

cada R se selecciona independientemente a partir de un grupo sustituido opcionalmente, seleccionado a partir de alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo o un anillo heterociclilo que tiene 3-10 átomos en el anillo;

cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de R, R⁷, -COR⁷, -CO₂R, -CON(R⁷)₂, -SO₂R⁷, -(CH₂)_yR⁵ o -(CH₂)_yCH(R⁵)₂;

cada R⁵ se selecciona independientemente a partir de R, OR, CO₂R, (CH₂)_yN(R⁷)₂, N(R⁷)₂, OR⁷, SR⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CON(R⁷)₂, CON(R⁷)₂, SO₂R⁷, NR⁷SO₂R⁷, COR⁷, CN o SO₂N(R⁷)₂;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ sustituido opcionalmente o dos R⁷ en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

R⁸ se selecciona a partir de R, (CH₂)_wOR⁷, (CH₂)_wN(R⁴)₂ o (CH₂)_wSR⁷; y

cada w se selecciona independientemente a partir de 0-4; en donde

cada sustituyente opcional en un grupo arilo o heteroarilo es, independientemente, halógeno, -R°, -OR°, -SR°, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -OC(O)(alquilo C₁₋₁₂), Ph sustituido opcionalmente con R°, -O(Ph) sustituido opcionalmente con R°, -CH₂(Ph) sustituido opcionalmente con R°, -CH₂CH₂(Ph) sustituido opcionalmente con R°, -NO₂, -CN, -N(R°)₂, -NR°C(O)R°, -NR°C(O)N(R°)₂, -NR°CO₂R°, -NR°NR°C(O)R°, -NR°NR°C(O)N(R°)₂, -NR°NR°CO₂R°, -C(O)C(O)R°, -C(O)CH₂C(O)R°, -CO₂R°, -C(O)R°, -C(O)N(R°)₂, -OC(O)N(R°)₂, -S(O)₂R°, -SO₂N(R°)₂, -S(O)R°, -NR°SO₂N(R°)₂, -NR°SO₂R°, -C(=S)N(R°)₂, -C(=NH)-N(R°)₂ o -(CH₂)_yNHC(O)R°, en donde y es un número entero de 0 a 6 y cada R° es, independientemente, hidrógeno, alifático C₁₋₆ sustituido opcionalmente, un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir, -Ph u -O(Ph), en donde cada sustituyente de dicho alifático opcionalmente sustituido de R° es, independientemente, -NH₂, -NH(alifático C₁₋₄), -N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, -O(alifático C₁₋₄), -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂(alifático C₁₋₄), -O(halo alifático C₁₋₄) o halo alifático C₁₋₄; y cada sustituyente opcional en un grupo alifático o un grupo heterociclilo no aromático es, independientemente, un sustituyente tal y como se ha definido anteriormente para un grupo arilo o heteroarilo o =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂(alifático C₁₋₁₂), =NNHSO₂(alifático C₁₋₁₂) o =NR*; en donde cada R* es, independientemente, hidrógeno o un alifático C₁₋₆ sustituido opcionalmente, en donde cada sustituyente de dicho alifático opcionalmente sustituido de R* es, independientemente, -NH₂, -NH(alifático C₁₋₄), -N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, -OH, -O(alifático C₁₋₄), -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂(alifático C₁₋₄), -O(halo alifático C₁₋₄) o halo alifático C₁₋₄.

22. El compuesto según la reivindicación 21, en donde dicho compuesto tiene una o varias o todas las características seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

(a) R³ es hidrógeno, carbociclilo, -CH(R⁸)R o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifá-

tico C_{1-4} , heterocíclico de 3-6 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

(b) $T_m R^1$ es hidrógeno, $N(R^4)_2$, OH, carbociclilo de 3-6 miembros o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado a partir de alifático C_{1-6} o un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

(c) R^5 es R u OR^7 , y R^8 es R^7 u OR^7 .

- 5 23. Un compuesto según la reivindicación 12, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 (3-Hidroxi-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (3-Hidroxi-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3,5-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Dimetilamino-2-piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3,5-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 (2-Morfolin-4-il-2-piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-2-fenilamino-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-amino-5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (1-Hidroximetil-3-metil-butil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-Hidroximetil-2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 [1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(4-sulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-benciloxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-ciclohexil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-ciclopropil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

- [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-bencilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3,4-dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(4-benciloxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-isopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-isobutilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-metoximetil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-5-metoximetil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-propilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 (2-Hidroxi-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 (2-Hidroxi-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (3-Hidroxi-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (3-Hidroxi-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-ciclopropilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-ciclohexilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-hidroximetil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- Éster metílico de ácido {[4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonil]-amino}-fenil-acético;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metoximetil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-piridin-3-il-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-hidroximetil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(3-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(2-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-ciclopropil-1-hidroximetil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2,3-dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-etoxiamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Oxo-1-fenil-propil)-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-etilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(2-cloro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-[2-(3-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;

- [2-Hidroxi-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-(2-ciclopropilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-metoxiamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-isopropoxiamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-cloro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2,3-dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-acetilamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-o-tolilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 20 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- Éster etílico de ácido N'-[4-[5-(2-hidroxi-1-fenil-etilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-5-metil-pirimidin-2-il]-hidrazinecarboxílico;
- 25 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-ciclopropilmetoxiamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(isoxazol-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-(2-cianoamino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-(5-metil-2-o-tolilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-o-tolilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-etoxiamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(N',N'-dimetil-hidrazino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(morfolin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;

- [1-(3-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-(5-metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 [1-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-m-tolil-etil)-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[2-(1-hidroximetil-propilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico; y
- (2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 4-[5-metil-2-(2-metil-ciclopropilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico ácido.
- 15 24. Una composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12-23 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende opcionalmente un agente terapéutico adicional.
25. Una composición, según la reivindicación 24, para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada a partir de cáncer, apoplejía, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad relacionada con hormonas, afecciones asociadas con el tras-
- 20 plante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con la muerte celular, agregación de plaquetas inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad hepática, afecciones inmunopatológicas que implican la activación de linfocitos T o trastornos del SNC.
- 25 26. Una composición según la reivindicación 25, en donde la enfermedad es un cáncer seleccionado a partir de mama; ovario; cuello uterino; próstata; testículos; tracto genitourinario; esófago; laringe; glioblastoma; neuroblastoma; estómago; piel, queratoacantoma; pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón; hueso; colon, adenoma; páncreas, adenocarcinoma; tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar; seminoma; melanoma; sarcoma; carcinoma de vejiga; carcinoma de hígado y pasajes biliares; carcinoma renal; trastornos mieloides; trastornos linfoides, Hodgkin,
- 30 células vellosas; cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe; intestino delgado; colon-recto, intestino grueso, recto; cerebro y sistema nervioso central; o leucemia.
27. Una composición para uso según la reivindicación 25, en donde la enfermedad es una enfermedad cardiovascular seleccionada a partir de restenosis, cardiomegalia, arterosclerosis, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva.
- 35 28. Un método para inhibir la actividad de ERK2 en una muestra biológica *in vitro*, en donde dicha muestra biológica se selecciona a partir del grupo que consiste en un cultivo celular, una preparación enzimática, saliva, orina, heces, semen, lágrimas y cualquier extracto de los mismos, que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12-23.