

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 982**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/04** (2006.01)

**C07D 498/14** (2006.01)

**A61K 31/5383** (2006.01)

**A61K 31/535** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2010 E 10732030 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2387572**

54 Título: **Inhibidores de la proteína quinasa C y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**15.01.2009 US 145021 P**

**26.01.2009 US 147353 P**

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

**12.01.2016**

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**1180 Veterans Boulevard**  
**South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**ZHAO, HAORAN;**  
**KOLLURI, RAO;**  
**VALDEZ, CARLOS;**  
**TSO, KIN;**  
**SINGH, RAJINDER y**  
**RAMPHAL, JOHN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 555 982 T3

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

## DESCRIPCIÓN

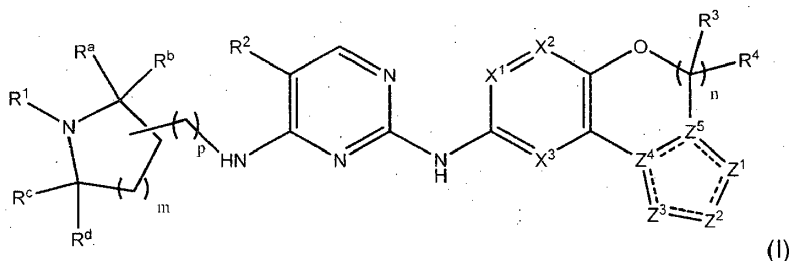
Inhibidores de la proteína quinasa C y usos de los mismos

## 5 Antecedentes

La proteína quinasa C ("PKC") es una enzima clave en la transducción de señales implicada en una variedad de funciones celulares, incluyendo el crecimiento celular, la regulación de la expresión génica y la actividad del canal de iones. La familia de las isozimas PKC incluye al menos 11 proteínas quinasa diferentes que se pueden dividir en al menos tres subfamilias basándose en su homología y la sensibilidad hacia los activadores. Cada isozima incluye una serie de dominios homólogos ("conservados" o "C") intercalados con dominios únicos de cada isozima ("variables" o "V"). Los miembros de la subfamilia "clásica" o "cPKC", PKC  $\alpha$ ,  $\beta$ ;  $\beta_{ii}$  y  $\gamma$ , contienen cuatro dominios homólogos (C1, C2, C3 y C4), y requieren calcio, fosfatidilserina, y ésteres de forbol o diacilglicerol para la activación. Los miembros de la subfamilia "nueva" o "nPKC", PKC  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$  y  $\theta$ , carecen del dominio homólogo C2 y no requieren calcio para la activación. Finalmente, los miembros de la subfamilia "atípica" o " $\alpha$ PKC", PKC  $\zeta$  y  $\lambda/i$ , carecen tanto de C2 como de la mitad de los dominios homólogos C1, y son insensibles al diacilglicerol, a los ésteres de forbol y al calcio.

## 20 Sumario de la invención

Un primer aspecto de la invención es un compuesto que tiene la fórmula (I):



## 25 en la que:

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-S(O)R^{1b}$  y  $-S(O)_2R^{1c}$ ; en la que cada uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo o fenil-alquilo;

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno y alquilo;

$m$  es un número entero de uno a cinco;

$p$  es un número entero de cero a seis;

$R^2$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, nitro y trihalometilo;

bien:  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son  $CR^5$ ;

o: uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es N y el resto son  $CR^5$ ;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo;

$R^3$  y  $R^4$ , para cada aparición, se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, hidroxilo y nitro;

$n$  es un número entero de uno a tres;

$Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre  $CR^6$ ,  $R^{6a}$ , N, O y S;

$Z^4$  y  $Z^5$  se seleccionan entre N, C y  $CR^6$ ;

$R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo;

$R^{6a}$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo o está ausente para satisfacer los requisitos de valencia; y las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;

45 o una sal o un estereoisómero del mismo.

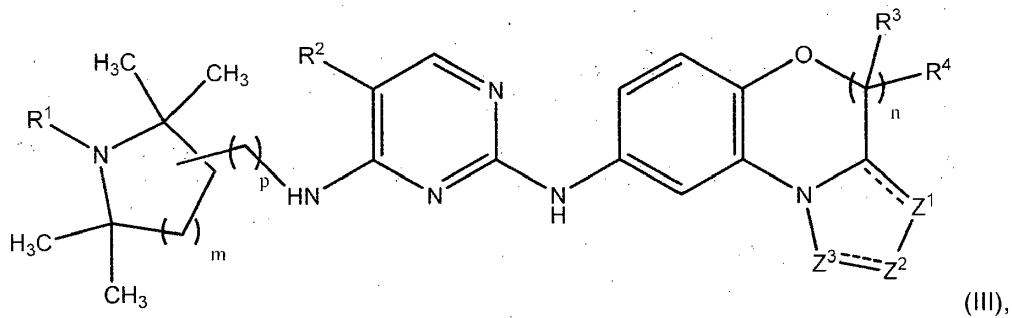
En una realización,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  son metilo.

En una realización,  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son CH.

50

En una realización, uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es N y el resto son CH.

En una realización, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula (III):



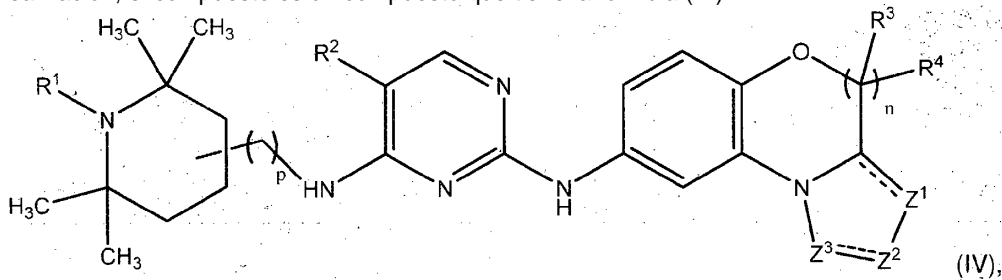
en la que:

- 5  $R^1$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  son como se han definido anteriormente;  
 $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre  $CR^6$ , N, O y S;  
 $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo; y  
 las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;

o una sal o un estereoisómero del mismo.

10

En una realización, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula (IV):



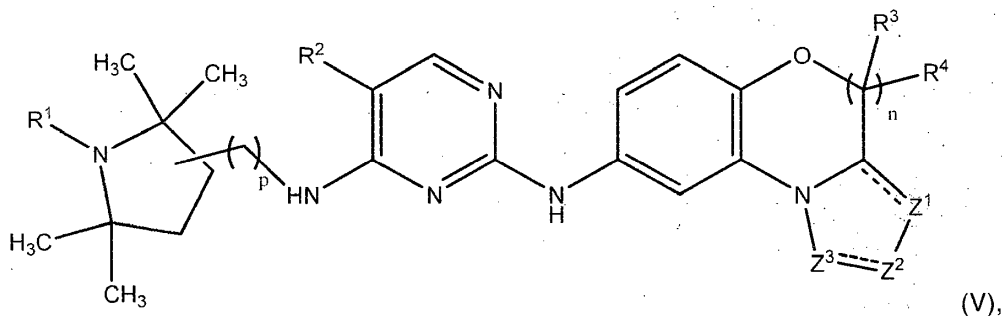
en la que:

- 15  $R^1$ ,  $p$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  son como se han definido anteriormente;  
 $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre  $CR^6$ , N, O y S;  
 $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo; y  
 las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;

20

o una sal o un estereoisómero del mismo.

En una realización, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula (V):



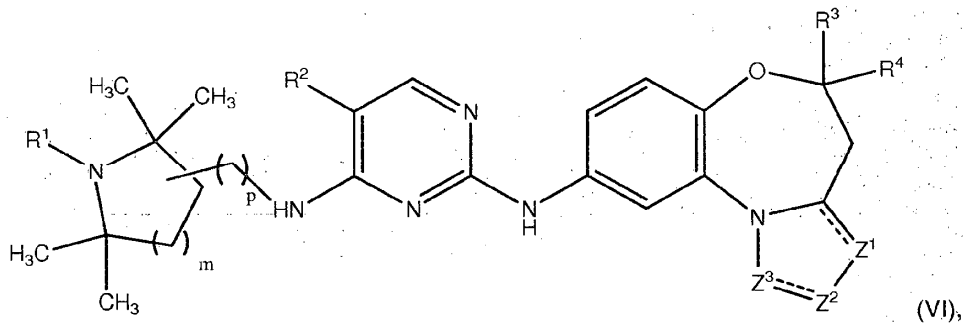
25

en la que:

- 30  $R^1$ ,  $p$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  son como se han definido anteriormente;  
 $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre  $CR^6$ , N, O y S;  
 $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo; y  
 las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;

o una sal o un estereoisómero del mismo.

En una realización, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula (VI):



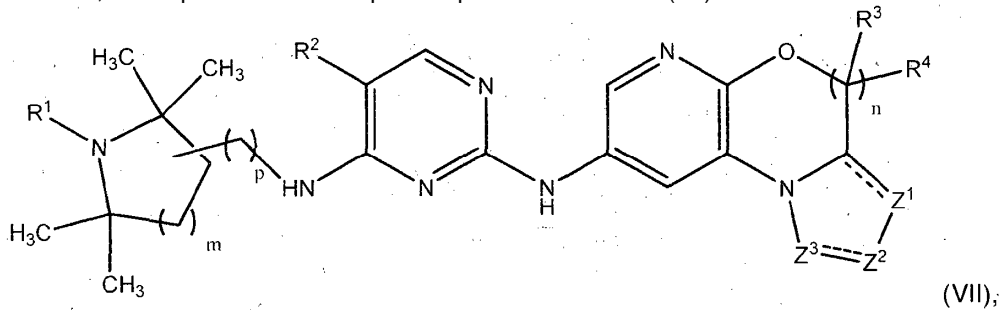
en la que:

- 5  $R^1$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente;  
 $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre  $CR^6$ , N, O y S;  
 $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo; y  
 las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;

o una sal o un estereoisómero del mismo.

10

En una realización, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula (VII):



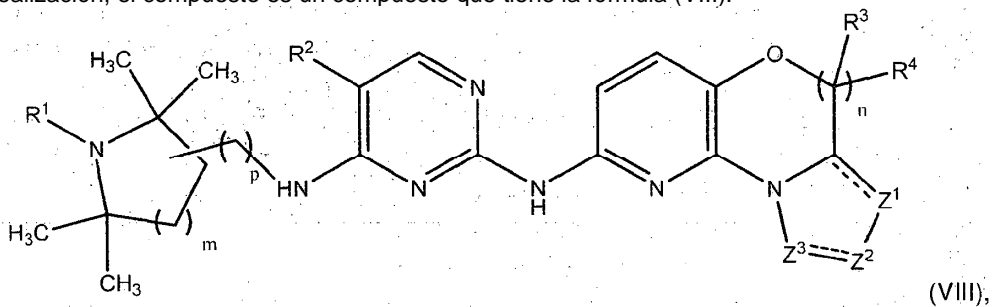
en la que:

- 15  $R^1$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  son como se han definido anteriormente;  
 $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre  $CR^6$ , N, O y S;  
 $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo; y  
 las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;

20

o una sal o un estereoisómero del mismo.

En una realización, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula (VIII):



25

en la que:

- 30  $R^1$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  son como se han definido anteriormente;  
 $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre  $CR^6$ , N, O y S;  
 $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo; y  
 las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;

o una sal o un estereoisómero del mismo.

- 35 En una realización,  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo.  
 En una realización,  $R^2$  es halógeno.

En una realización, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, para cada aparición, se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo y halógeno.

5 En una realización, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> se seleccionan entre CH y N.

En una realización, bien Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> son cada uno N; o Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> son cada uno CH.

10 Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición comprende además un compuesto inhibidor de la quinasa Syk.

15 Un tercer aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto para su uso en el tratamiento de un ser humano o un animal.

Un cuarto aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto para su uso en el tratamiento de:

20 una enfermedad inflamatoria;  
 una enfermedad autoinmune;  
 una enfermedad o un trastorno ocular que implique episodios inflamatorios y/o neovasculares;  
 aterosclerosis, oclusión vascular debida a lesión vascular, angioplastia, restenosis, obesidad, síndrome X,  
 intolerancia a la glucosa, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad  
 25 pulmonar obstructiva crónica, una enfermedad del SNC, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica,  
 cáncer, enfermedad infecciosa, SIDA, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, lesión por  
 isquemia/reperfusión, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, insuficiencia renal, choque  
 hemorrágico, choque traumático, lesión cerebral por traumatismo;  
 enfermedad o trastorno inflamatorio agudo o crónico mediado por linfocitos T, o enfermedad autoinmune, artritis  
 reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia  
 30 grave, diabetes de tipo I o II, o un trastorno asociado con las mismas, rechazo a transplantes, enfermedad del  
 injerto contra el hospedador, enfermedades respiratorias, asma, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática  
 inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, una manifestación cutánea de una enfermedad o de un trastorno  
 mediado por el sistema inmune, una enfermedad cutánea inflamatoria o hiperproliferativa, soriasis, dermatitis  
 atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto, otra dermatitis eczematosa, dermatitis  
 35 seborreica, enfermedades oculares inflamatorias, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis, uveitis,  
 enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de Guillain-Barre, una  
 alergia;  
 un trastorno de proliferación celular;  
 una neoplasia hematopoyética;  
 40 una neoplasia linfoide;  
 una neoplasia de los linfocitos T;  
 leucemia linfoblástica T;  
 una neoplasia de linfocitos B;  
 leucemia linfoblástica B;  
 45 linfoma de Burkitt;  
 una neoplasia mieloide;  
 una enfermedad mieloproliferativa;  
 leucemia mielógena crónica (LMC);  
 una enfermedad mielodisplásica;  
 50 leucemia mielomonocítica crónica;  
 síndrome mielodisplásico; o  
 leucemia mieloide aguda.

55 Un quinto aspecto de la invención es el uso de un compuesto del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de:

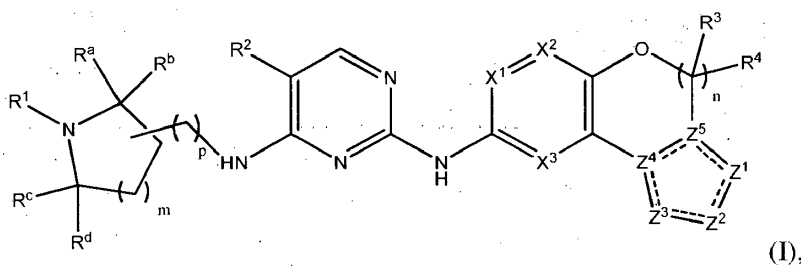
una enfermedad inflamatoria;  
 una enfermedad autoinmune;  
 una enfermedad o un trastorno ocular que implique episodios inflamatorios y/o neovasculares;  
 60 aterosclerosis, oclusión vascular debida a lesión vascular, angioplastia, restenosis, obesidad, síndrome X,  
 intolerancia a la glucosa, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad  
 pulmonar obstructiva crónica, una enfermedad del SNC, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica,  
 cáncer, enfermedad infecciosa, SIDA, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, lesión por  
 isquemia/reperfusión, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, insuficiencia renal, choque  
 65 hemorrágico, choque traumático, lesión cerebral por traumatismo;

5 enfermedad o trastorno inflamatorio agudo o crónico mediado por linfocitos T, o enfermedad autoinmune, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I o II, o un trastorno asociado con las mismas, rechazo a trasplantes, enfermedad del injerto contra el hospedador, enfermedades respiratorias, asma, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, una manifestación cutánea de una enfermedad o de un trastorno mediado por el sistema inmune, una enfermedad cutánea inflamatoria o hiperproliferativa, soriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto, otra dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica, enfermedades oculares inflamatorias, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis, uveitis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de Guillain-Barre, una  
 10 alergia;  
 un trastorno de proliferación celular;  
 una neoplasia hematopoyética;  
 una neoplasia linfoide;  
 15 una neoplasia de los linfocitos T;  
 leucemia linfoblástica T;  
 una neoplasia de linfocitos B;  
 leucemia linfoblástica B;  
 linfoma de Burkitt;  
 una neoplasia mieloide;  
 20 una enfermedad mieloproliferativa;  
 leucemia mielógena crónica (LMC);  
 una enfermedad mielodisplásica;  
 leucemia mielomonocítica crónica;  
 síndrome mielodisplásico; o  
 25 leucemia mieloide aguda.

Descripción detallada

30 La presente divulgación se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de la proteína quinasa C (PKC) y que, por tanto, son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades y trastornos que están mediados o mantenidos por la actividad de PKC. La presente divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, procesos de preparación de estos compuestos y compuestos intermedios útiles en estos procesos.

35 A lo largo de la divulgación, se proporcionan estructuras químicas ilustrativas. A modo de ejemplo, dichos compuestos se representan por la siguiente fórmula (I):



en la que

40  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-S(O)R^{1b}$  y  $-S(O)_2R^{1c}$ ; en la que cada uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo o fenil-alquilo;  
 $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno y alquilo;  
 $m$  es un número entero de uno a cinco;  
 45  $p$  es un número entero de cero a seis;  
 $R^2$  se selecciona entre aciloxi, hidroxilo, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitro, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido,  $-SO$ -alquilo,  $-SO$ -alquilo sustituido,  $-SO$ -arilo,  $-SO$ -heteroarilo,  $-SO_2$ -alquilo,  $-SO_2$ -alquilo sustituido,  $-SO_2$ -arilo,  $-SO_2$ -heteroarilo y trihalometilo;  
 50  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son  $CR^5$  o uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es N y el resto son  $CR^5$ ;  
 $R^5$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo y alquilo sustituido;  
 $R^3$  y  $R^4$ , para cada aparición, se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro,  $-SO$ -alquilo,  $-SO$ -alquilo sustituido,  $-SO$ -arilo,  $-SO$ -heteroarilo,  $-SO_2$ -alquilo,  $-SO_2$ -alquilo sustituido,  $-SO_2$ -arilo y  $-SO_2$ -heteroarilo; o  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 8 miembros;

n es un número entero de uno a tres;

$Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre  $CR^6R^{6a}$ , N, O y S;

$Z^4$  y  $Z^5$  se seleccionan entre N, C y  $CR^6$ ;

$R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo y alquilo sustituido;

5  $R^{6a}$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo y alquilo sustituido o está ausente para satisfacer los requisitos de valencia; y

las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;

o una sal o un solvato o un estereoisómero de los mismos.

10

## Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos tienen los siguientes significados. Cualquier término no definido tiene sus significados reconocidos en la técnica.

15

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo ramificada o no ramificada saturada monorradical que tiene, por ejemplo, de 1 a 40 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Dicho término se ilustra por grupos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *n*-hexilo, *n*-decilo, tetradecilo, y similares.

20

La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento en el que uno o más átomos de carbono de la cadena alquilo se han reemplazado opcionalmente por un heteroátomo tal como -O-, -N-, -S-,  $-S(O)_n$ - (donde n es 0 a 2), -NR- (donde R es hidrógeno o alquilo) y que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que R' y R'' pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico.

30

El término "alquileo" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturada, ramificada o no ramificada, que normalmente tiene de 1 a 40 átomos de carbono, más normalmente de 1 a 10 átomos de carbono y todavía más normalmente de 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ilustra por grupos tales como metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-) y similares.

35

La expresión "alquileo sustituido" se refiere a un grupo alquileo como se define en el presente documento en el que uno o más átomos de carbono de la cadena de alquileo se han reemplazado opcionalmente por un heteroátomo tal como -O-, -N-, -S-,  $-S(O)_n$ - (donde n es 0 a 2), -NR- (donde R es hidrógeno o alquilo) y que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, y -NR'R'', en el que R' y R'' pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico.

45

El término "alcano" se refiere a grupo alquilo y grupo alquileo, como se definen en el presente documento.

50

El término "alquilaminoalquilo", "alquilaminoalqueno" y "alquilaminoalquinilo" se refiere a los grupos R'NHR'', donde R' es un grupo alquilo como se define en el presente documento y R'' es alquileo, alqueno o alquinilo como se define en el presente documento.

55

El término "alcarilo" o "aralquilo" se refiere a los grupos -alquileo-arilo y -alquileo sustituido-arilo, donde alquileo, alquileo sustituido y arilo se definen en el presente documento.

El término "alcoxi" se refiere a los grupos alquil-O-, alqueno-O-, cicloalquil-O-, cicloalqueno-O- y alquinil-O-, donde alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno y alquinilo son como se definen en el presente documento.

60

El término "alcoxi sustituido" se refiere a los grupos alquil sustituido-O-, alqueno sustituido-O-, cicloalquil sustituido-O-, cicloalqueno sustituido-O- y alquinil sustituido-O-, donde alquilo sustituido, alqueno sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno sustituido y alquinilo sustituido son como se definen en el presente documento.

65

El término "alcoxiamino" se refiere al grupo -NH-alcoxi, en el que alcoxi se define en el presente documento.

El término "haloalcoxi" se refiere a los grupos alquil-O- en los que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han sustituido con un grupo halo e incluyen, a modo de ejemplo, grupos tales como trifluorometoxi, y similares.

5 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha descrito anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han sustituido con un grupo halo. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, sin limitación, grupos fluoroalquilo tales como trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo y similares.

10 El término "alquilalcoxi" se refiere a los grupos -alquilen-O-alquilo, alquilen-O-alquilo sustituido, alquilen sustituido-O-alquilo y alquilen sustituido-O-alquilo sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquilen y alquilen sustituido son como se ha definido en el presente documento.

15 El término "alquiltioalcoxi" se refiere al grupo -alquilen-S-alquilo, alquilen-S-alquilo sustituido, alquilen sustituido-S-alquilo y alquilen sustituido-S-alquilo sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alquilen y alquilen sustituido son como se definen en el presente documento.

El término "alqueno" se refiere a un monorradiado de un grupo hidrocarburo insaturado, ramificado o no ramificado, que tiene de 2 a 40 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos 1 sitio (por ejemplo, de 1 a 6 sitios) de insaturación de vinilo.

20 El término "alqueno sustituido" se refiere a un grupo alqueno como se define en el presente documento que tiene de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

30 El término "alquino" se refiere a un monorradiado de un hidrocarburo insaturado que tiene de 2 a 40 átomos de carbono, de 2 a 20 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono, y que tiene al menos 1 sitio (por ejemplo, de 1 a 6 sitios) de insaturación de acetileno (triple enlace).

35 La expresión "alquino sustituido" se refiere a un grupo alquino como se define en el presente documento que tiene de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

40 El término "acilo" se refiere a los grupos HC(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, cicloalqueno-C(O)-, cicloalqueno sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, heteroaril-C(O)- y heterocíclico-C(O)-, donde alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son como se definen en el presente documento.

45 El término "acilamino" o "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR donde cada R es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico o donde se unen ambos grupos R para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino), en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son como se definen en el presente documento.

50 El término "aminoacilo" se refiere al grupo -NRC(O)R donde cada R es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son como se definen en el presente documento.

55 El término "aminoaciloxi" o "alcoxycarbonilamino" se refiere al grupo -NRC(O)O donde cada R es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son como se definen en el presente documento.

60 El término "aciloxi" se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquil sustituido-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil sustituido-C(O)O-, aril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O- y heterocíclico-C(O)O-, en el que alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son como se definen en el presente documento.

65 El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Los arilos ilustrativos incluyen fenilo, naftilo y similares. A menos que esté limitado de otro modo por la definición del sustituyente arilo, dichos grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre aciloxi, hidroxilo, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, alquino, cicloalquilo,



cicloalquenilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxialquilo, ciano, halógeno, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tiorheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido-, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo y trihalometilo.

El término "ariloxi" se refiere al grupo aril-O-, en el que el grupo arilo es como se define en el presente documento, incluyendo grupos arilo opcionalmente sustituidos como también se definen en el presente documento.

El término "amino" se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>.

La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR donde cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico, siempre que al menos un R no sea hidrógeno.

El término "azido" se refiere al grupo -N<sub>3</sub>.

El término "carboxilo" se refiere a -COOH o sales del mismo.

El término "carboxialquilo" o "carboxialalquilo" o "alcoxicarbonilo" se refiere a los grupos "-C(O)O-alquilo", "-C(O)O-alquilo sustituido", "-C(O)O-cicloalquilo", "-C(O)O-cicloalquilo sustituido", "-C(O)O-alquenilo", "-C(O)O-alquenilo sustituido", "-C(O)O-alquinilo" y "-C(O)O-alquinilo sustituido", donde alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido son como se definen en el presente documento.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras de múltiples anillos tales como adamantilo y similares.

El término "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo cíclicos de 4 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico y al menos un punto de insaturación interna. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo adecuados incluyen, por ejemplo, ciclobut-2-enilo, ciclopent-3-enilo, ciclooct-3-enilo, y similares.

La expresión "cicloalquenilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquenilo que tienen de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de al menos un anillo (si hay más de un anillo). A menos que lo limite de otro modo la definición del sustituyente heteroarilo, dichos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre aciloxi, hidroxilo, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxialquilo, ciano, halógeno, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tiorheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, y trihalometilo.

El término "heteroaralquilo" se refiere a los grupos -alquilen-heteroarilo donde alquilen y heteroarilo se definen en el presente documento. Dichos grupos heteroaralquilo se ilustran por piridilmetilo, piridiletilo, indolilmetilo, y similares.

El término "heteroariloxi" se refiere al grupo heteroaril-O-.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo saturado o insaturado monorradical que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos, por ejemplo, de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo y/u oxígeno dentro del anillo. A menos que lo limite de otro modo la definición del sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 5, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tialcoxi, tialcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, y heterociclo condensado.

Los ejemplos de heteroarilos y heterociclos de nitrógeno incluyen, pero sin limitación, pirrol, tiofeno, furano, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, pirrolidina, piperidina, piperazina, indolina, morfolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno y similares, así como heterociclos que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

El término "heterociclooxi" se refiere al grupo heterocíclico-O-.

El término "heterociclotio" se refiere al grupo heterocíclico-S-.

El término "heterociclono" se refiere al grupo dirradical formado a partir de un heterociclo, como se define en el presente documento, y se ilustra por los grupos 2,6-morfolino, 2,5-morfolino y similares.

El término "hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

El término "oxo" se refiere al grupo =O.

El término "oxiacilamino" o "aminocarboniloxi" se refiere al grupo -OC(O)NRR donde cada R es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son como se definen en el presente documento.

El término "tiol" se refiere al grupo -SH.

El término "tialcoxi" o "alquiltio" se refiere al grupo -S-alquilo.

El término "tialcoxi sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

El término "tioariloxi" se refiere al grupo aril-S-, en el que el grupo arilo es como se define en el presente documento, incluyendo grupos arilo opcionalmente sustituidos también definidos en el presente documento.

El término "tiorheteroariloxi" se refiere al grupo heteroaril-S-, en el que el grupo heteroarilo es como se define en el presente documento, incluyendo los grupos arilo opcionalmente sustituidos también definidos en el presente documento.

El término "tiorheterociclooxi" se refiere al grupo heterocicliil-S-, en el que el grupo heterocicliilo es como se define en el presente documento, incluyendo los grupos heterocicliilo opcionalmente sustituidos también definidos en el presente documento.

El término "tioceto" se refiere al grupo =S.

En cuanto a cualquiera de los grupos desvelados en el presente documento que contienen uno o más sustituyentes, como es evidente, se entiende que dichos grupos no contienen ninguna sustitución ni patrones de sustitución que no sean prácticos desde el punto de vista estérico y/o que no sean sintéticamente viables. Además, los presentes compuestos incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de estos compuestos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable en mamíferos para una pauta de dosificación dada). Dichas sales se pueden derivar de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

La expresión "sal del mismo" significa un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido se reemplaza por un catión tal como un catión metálico o un catión orgánico, y similares. Cuando sea aplicable, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es necesario para las sales de los compuestos intermedios que no están destinados a la administración a un paciente.

5 El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir, un compuesto según lo descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un disolvente. Por lo general, dichos solvatos son sólidos cristalinos que tienen una proporción molar sustancialmente fija de soluto y de disolvente. Los disolventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético, y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

10 Se apreciará que la expresión "o una sal o un solvato o un estereoisómero del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales, solvatos y estereoisómeros, tales como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de un compuesto de fórmula (I).

15 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente en necesidad de tratamiento.

20 El término "tratar" o "tratamiento", como se usa en la presente memoria, significa tratar o el tratamiento de una enfermedad o afección médica en un paciente, tal como un mamífero (particularmente, un ser humano) que incluye: (a) evitar que se produzca la enfermedad o afección médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

25 La presente divulgación se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de la proteína quinasa C (PKC) y, por lo tanto, que son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades y trastornos que están mediados o mantenidos por la actividad de PKC. La presente divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, a procesos de preparación de estos compuestos y compuestos intermedios útiles en estos procesos.

30 Se ha de señalar que, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/a" y "el/la" incluyen los referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Se ha de señalar, además, que las reivindicaciones se pueden redactar para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, dicha afirmación pretende servir como base precedente para el uso de terminología exclusiva tal como "únicamente", "solo" y similares en relación con el recitado de los elementos de la reivindicación, o el uso de una limitación "negativa".

35 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que se engloba cada valor intermedio, hasta un décimo de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de dicho intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio del intervalo establecido. El límite superior e inferior de estos intervalos menores pueden incluirse, de manera independiente, en los intervalos menores, y también se engloban, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo establecido. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, también se incluyen los intervalos que excluyen uno cualquiera o los dos límites incluidos.

40 Las publicaciones citadas en el presente documento se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en el presente documento se ha de interpretar como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a anteceder a dicha publicación en virtud de la invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales, lo que puede requerir una confirmación independiente.

45 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque, en la práctica o el ensayo de la presente invención, también se pueden usar cualquier método y material similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, los métodos y materiales preferidos son los que se describen a continuación.

50 A menos que se indique lo contrario, en general, los métodos y las técnicas de las presentes realizaciones se realizan de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica, y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y se describen a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, Loudon. "Organic Chemistry", cuarta edición, Nueva York: Oxford University Press, 2002, pág. 360-361, 1084-1085; Smith y March, "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure",

55 60 65

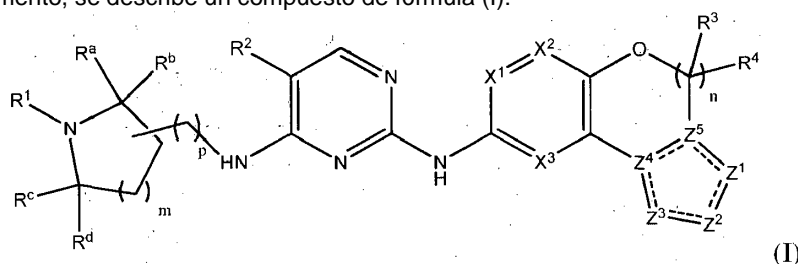
quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, "A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis", cuarta edición, Nueva York: Longman. 1978.

- 5 La nomenclatura usada en el presente documento para nombrar los presentes compuestos se ilustra en los ejemplos del presente documento. Dicha nomenclatura se ha obtenido, en general, usando el programa informático AutoNom disponible en el mercado (MDL, San Leandro, California).

#### Realizaciones representativas

- 10 Estos compuestos pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, las realizaciones se dirigen a mezclas racémicas; estereoisómeros puros (es decir, enantiómeros o diastereómeros); mezclas enriquecidas en estereoisómeros y similares, a menos que se indique lo contrario. Cuando, en el presente documento, se muestra o se nombra un determinado estereoisómero, los expertos en la materia entenderán que puede haber cantidades menores de otros estereoisómeros en las composiciones, a menos que se indique lo contrario, siempre que la  
15 utilidad deseada de la composición en su conjunto no se elimine por la presencia de dichos otros isómeros.

En el presente documento, se describe un compuesto de fórmula (I):



en la que

- 20  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-S(O)R^{1b}$  y  $-S(O)_2R^{1c}$ ; en la que cada uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo o fenil-alquilo;  
 $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno y alquilo;  
 $m$  es un número entero de uno a cinco;  
 $p$  es un número entero de cero a seis;  
 $R^2$  se selecciona entre aciloxi, hidroxilo, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitro, aminoaciloxi, oxiamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido,  $-SO$ -alquilo,  $-SO$ -alquilo sustituido,  $-SO$ -arilo,  $-SO$ -heteroarilo,  $-SO_2$ -alquilo,  $-SO_2$ -alquilo sustituido,  $-SO_2$ -arilo,  $-SO_2$ -heteroarilo y trihalometilo;  
 $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son  $CR^5$ , o uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es N y el resto son  $CR^5$ ;  
 $R^5$ , para cada aparición, se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo y alquilo sustituido;  
 $R^3$  y  $R^4$ , para cada aparición, se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro,  $-SO$ -alquilo,  $-SO$ -alquilo sustituido,  $-SO$ -arilo,  $-SO$ -heteroarilo,  $-SO_2$ -alquilo,  $-SO_2$ -alquilo sustituido,  $-SO_2$ -arilo y  $-SO_2$ -heteroarilo; o  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 8 miembros;  
 $n$  es un número entero de cero a tres;  
 $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre  $CR^{6a}$ , N, O y S;  
 $Z^4$  y  $Z^5$  se seleccionan entre N, C y  $CR^6$ ;  
 $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo y alquilo sustituido;  
 $R^{6a}$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo y alquilo sustituido, o está ausente para satisfacer los requisitos de valencia; y

- 45 las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble; o una sal, un solvato o un estereoisómero del mismo.

- Los grupos  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  y los sitios de los dobles enlaces opcionales indicados por las líneas discontinuas en las fórmulas se seleccionan de modo que el anillo que contiene estos grupos satisfaga los requisitos de valencia. Por ejemplo, el anillo puede contener uno o dos dobles enlaces o ningún doble enlace según lo indicado por las líneas discontinuas de dicho anillo. Si el anillo es aromático, los dobles enlaces están situados adecuadamente y el número de sustituyentes de  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  es tal que se produce la aromaticidad.

- 55  $R^1$  se puede seleccionar entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-S(O)R^{1b}$  y  $-S(O)_2R^{1c}$ , siendo cada uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$ , de manera independiente, hidrógeno, alquilo o fenil-alquilo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo. En ciertos casos,  $R^1$  es alqueno o alquino. En ciertos casos,  $R^1$  es  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-S(O)R^{1b}$  o  $-S(O)_2R^{1c}$ , siendo cada uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$ , de manera independiente, hidrógeno, alquilo o fenil-alquilo.

En ciertos casos,  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo. En un caso,  $R^1$  es hidrógeno. En un caso,  $R^1$  es alquilo. En un caso,  $R^1$  es metilo.

5  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos, al menos uno o dos de  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  son alquilo inferior. En ciertos casos,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  representan grupos alquilo inferior. En ciertos casos,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  representan metilo. En ciertos casos,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  representan hidrógeno.

El valor para m puede ser de uno a cinco. En ciertos casos, m es un número entero de uno a tres. En un caso, m es uno o dos. En un caso, m es uno. En un caso, m es dos.

10 El valor para p puede ser un número entero de cero a seis. En ciertos casos, p es un número entero de cero a cuatro, o un número entero de cero a tres. En un caso, p es cero o uno. En un caso, p es cero. En un caso, p es uno.

15  $R^2$  se puede seleccionar entre aciloxi, hidroxilo, tior, acilo, alquilo, alcoxi, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitro, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo y trihalometilo. En ciertos casos,  $R^2$  es hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, ciano, halógeno, nitro, trihalometilo, aciloxi, acilo o acilamino. En ciertos casos,  $R^2$  es tior, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiacilamino o tioalcoxi, tioalcoxi sustituido. En ciertos casos,  $R^2$  es azido, carboxilo, carboxilalquilo, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo o -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En un caso,  $R^2$  es hidroxilo, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, nitro o trihalometilo. En un caso,  $R^2$  es halógeno. En un caso,  $R^2$  es fluoro. En un caso,  $R^2$  es hidroxilo.  $R^2$  es alquilo.

25 Continuando con la referencia a la fórmula (I),  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  pueden ser  $CR^5$ , o uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  puede ser N y el resto son  $CR^5$ ; donde  $R^5$ , para cada aparición, se selecciona, de manera independiente, entre hidrógeno, halógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos,  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$ , para cada aparición, se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo y alquilo sustituido. En algunos casos,  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$ , para cada aparición, es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido. En algunos casos,  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$ , para cada aparición, es hidrógeno, fluoro, alquilo o haloalquilo. En ciertos casos,  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son CH. En ciertos casos, uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es N y el resto son  $CR^5$ . En un caso,  $X^1$  es N. En un caso,  $X^2$  es N. En un caso,  $X^3$  es N.

El valor para n puede ser de uno a tres. En un caso, n es uno o dos. En un caso, n es uno. En un caso, n es dos.

35  $R^3$  y  $R^4$  se puede seleccionar, para cada aparición, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tior, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 8 miembros.

45 En ciertos casos,  $R^3$  y  $R^4$  se pueden seleccionar, para cada aparición, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertos casos,  $R^3$  y  $R^4$ , para cada aparición, se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo y nitro. En ciertos casos,  $R^3$  y  $R^4$ , para cada aparición, se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo y halógeno.

50 En ciertos casos,  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 8 miembros. En ciertos casos,  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 o 5 miembros. En ciertos casos,  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman anillo carbocíclico o heterocíclico de 6 miembros. En ciertos casos,  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman anillo carbocíclico o heterocíclico de 7 o 8 miembros. En ciertos casos, el anillo es carbocíclico. En ciertos casos, el anillo es heterocíclico, comprendiendo dicho anillo O, S o N.

60  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se pueden seleccionar entre  $CR^6$ , N, O y S; donde  $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo y alquilo sustituido; y las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble. En ciertos casos,  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se pueden seleccionar entre  $CR^6$  y N. En ciertos casos,  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se pueden seleccionar entre CH y N. En ciertos casos,  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se pueden seleccionar entre  $CR^6$  y O. En ciertos casos,  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se pueden seleccionar entre  $CR^6$  y S. En ciertos casos,  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  son cada uno N. En ciertos casos,  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  son cada uno CH. Cuando  $Z^1$ ,  $Z^2$  o  $Z^3$  es S o N, estos átomos se pueden sustituir opcionalmente con uno o más átomos de oxígeno. Por ejemplo,  $Z^1$ ,  $Z^2$  o  $Z^3$  pueden ser, de manera independiente, un grupo sulfóxido [S(O) o sulfonyl S(O)<sub>2</sub>]. De igual manera,  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  también pueden representar un grupo N-óxido, (N→O).

65

$Z^4$  y  $Z^5$  se seleccionan entre N, C y  $CR^6$ . En ciertos casos,  $Z^4$  es N. En ciertos casos,  $Z^4$  es C. En ciertos casos,  $Z^4$  es  $CR^6$ . En ciertos casos,  $Z^5$  es N. En ciertos casos,  $Z^5$  es C. En ciertos casos,  $Z^5$  es  $CR^6$ .

5 Un grupo de compuestos de interés son los compuestos de fórmula (I) en la que  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son CH; y  $R^2$  es fluoro. En ciertos casos, en la fórmula (I),  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son CH;  $R^2$  es fluoro; y  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno, metilo o fluoro. En ciertos casos, en la fórmula (I),  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son CH;  $R^2$  es fluoro; y  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  son cada uno N. En ciertos casos, en la fórmula (I),  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son CH;  $R^2$  es fluoro; y  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  son cada uno CH.

10 En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que m es 2; y p es cero. En ciertos casos, en la fórmula (I), m es 2; p es cero; y  $R^2$  es fluoro.

En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que m es uno; y p es uno. En ciertos casos, en la fórmula (I), m es uno; p es uno; y  $R^2$  es fluoro.

15 En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que  $X^2$  es N;  $X^1$  y  $X^3$  son CH; y  $R^2$  es fluoro. En ciertos casos, en la fórmula (I),  $X^2$  es N;  $X^1$  y  $X^3$  son CH;  $R^2$  es fluoro; y  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno, metilo o fluoro. En ciertos casos, en la fórmula (I),  $X^2$  es N;  $X^1$  y  $X^3$  son CH;  $R^2$  es fluoro; y  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  son cada uno N. En ciertos casos, en la fórmula (I),  $X^2$  es N;  $X^1$  y  $X^3$  son CH;  $R^2$  es fluoro; y  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  son cada uno CH.

20 En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que  $X^3$  es N;  $X^1$  y  $X^2$  son CH; y  $R^2$  es fluoro. En ciertos casos, en la fórmula (I),  $X^3$  es N;  $X^1$  y  $X^2$  son CH;  $R^2$  es fluoro; y  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno, metilo, o fluoro. En ciertos casos, en la fórmula (I),  $X^3$  es N;  $X^1$  y  $X^2$  son CH;  $R^2$  es fluoro; y  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  son cada uno N. En ciertos casos, en la fórmula (I),  $X^3$  es N;  $X^1$  y  $X^2$  son CH;  $R^2$  es fluoro; y  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  son cada uno CH.

25 En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que n es uno; y  $R^3$  y  $R^4$ , para cada aparición, se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo y nitro.

30 En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que n es uno; y  $R^3$  y  $R^4$ , para cada aparición, se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo y halógeno.

En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que n es uno; y  $R^3$  y  $R^4$  son iguales y se seleccionan entre hidrógeno, alquilo y halógeno.

35 En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que n es 1; y uno de  $R^3$  y  $R^4$  es hidrógeno y el otro se selecciona entre alquilo y halógeno. En ciertos casos, el compuesto está en configuración (R) o configuración (S) enantioméricamente enriquecida en el átomo de carbono que comprende  $R^3$  y  $R^4$ . En ciertos casos, el compuesto es racémico.

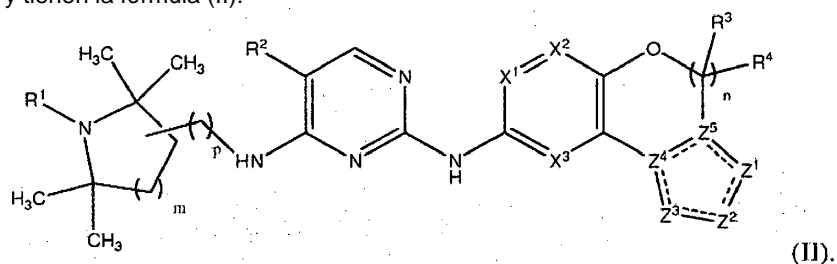
40 En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que n es 2; y  $R^3$  y  $R^4$ , para cada aparición, se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo y nitro.

45 En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que n es 2; y  $R^3$  y  $R^4$ , para cada aparición, se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo y halógeno.

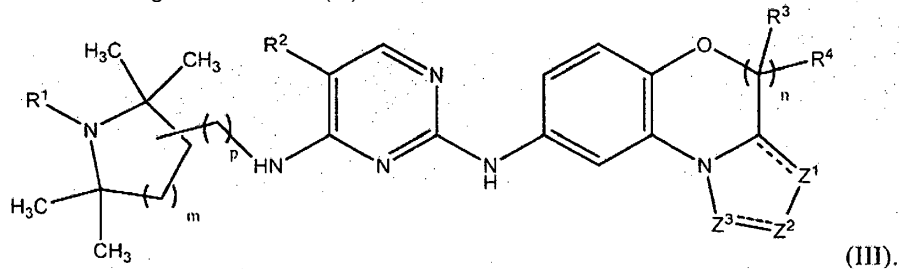
En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que n es 2; y  $R^3$  y  $R^4$  del mismo átomo de carbono son iguales y se seleccionan entre hidrógeno, alquilo y halógeno.

50 En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que n es 2; y, en un átomo de carbono dado que comprende  $R^3$  y  $R^4$ , uno de  $R^3$  y  $R^4$  es hidrógeno y el otro se selecciona entre alquilo y halógeno. En ciertos casos, el compuesto está enriquecido enantioméricamente. En ciertos casos, el compuesto es racémico.

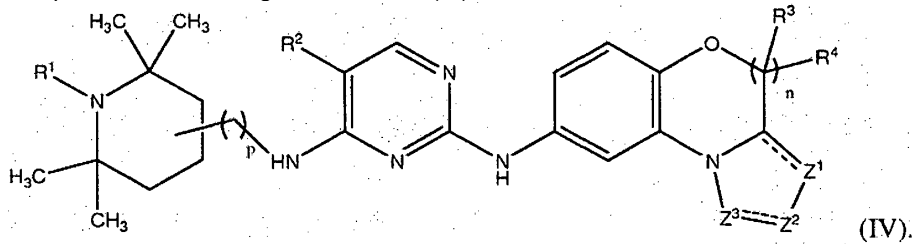
55 En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  representan grupos alquilo inferior. Los ejemplos concretos de dichos compuestos incluyen aquellos en los que  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  son grupos metilo y tienen la fórmula (II):



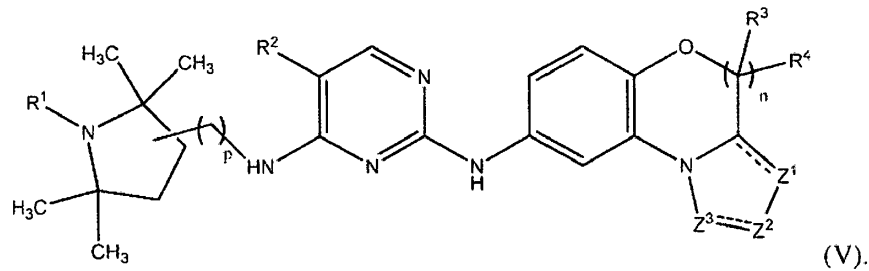
En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son cada uno CH. Estos compuestos tienen la siguiente fórmula (III):



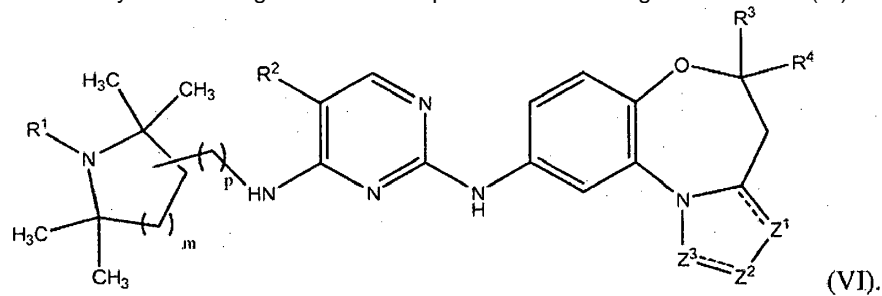
5 En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son cada uno CH; y m es 2. Estos compuestos tienen la siguiente fórmula (IV):



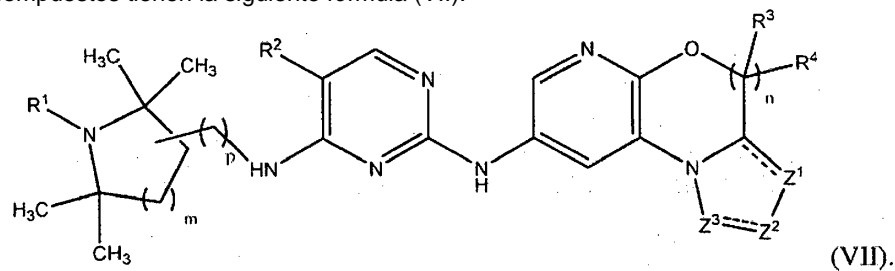
10 En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son cada uno CH; y m es uno. Estos compuestos tienen la siguiente fórmula (V):



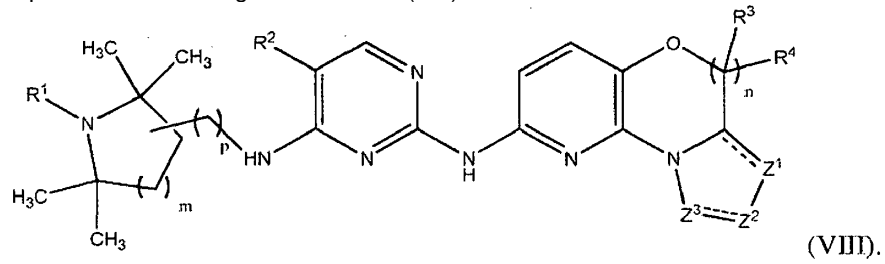
15 En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son cada uno CH; n es 2; y un conjunto de  $R^3$  y  $R^4$  es hidrógeno. Estos compuestos tienen la siguiente fórmula (VI):



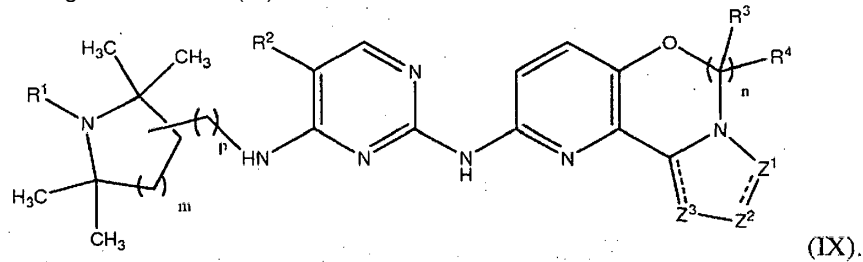
En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que  $X^2$  es N, y  $X^1$  y  $X^3$  son cada uno CH. Estos compuestos tienen la siguiente fórmula (VII):



En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que  $X^3$  es N, y  $X^1$  y  $X^2$  son cada uno CH. Estos compuestos tienen la siguiente fórmula (VIII):



5 En el presente documento, también se describen compuestos de fórmula (I) en la que  $Z^4$  es C y  $Z^5$  es N. Dichos compuestos tienen la siguiente fórmula (IX):



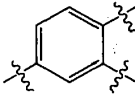
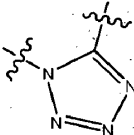
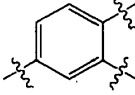
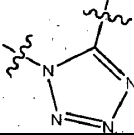
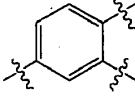
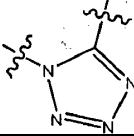
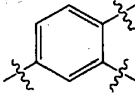
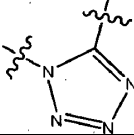
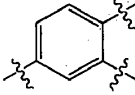
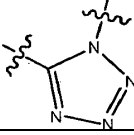
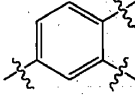
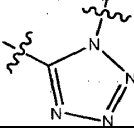

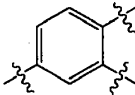
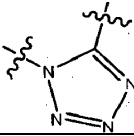

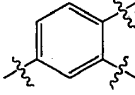
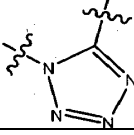
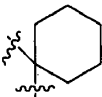
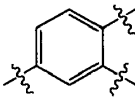
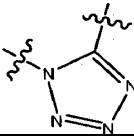
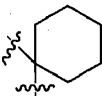
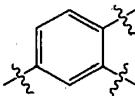
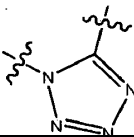
En el presente documento, también se describen los compuestos de las siguientes tablas.

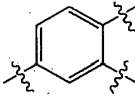
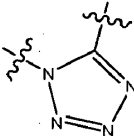
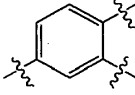
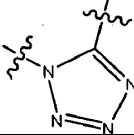
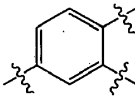
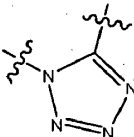
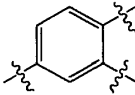
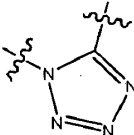
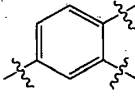
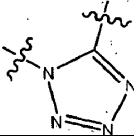
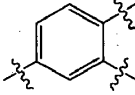
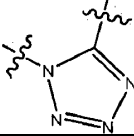
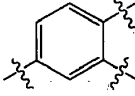
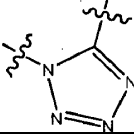
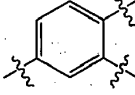
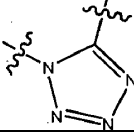
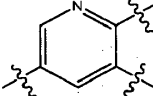
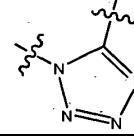
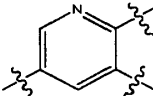
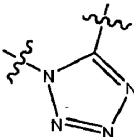
10

Tabla 1

Compuesto	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	Anillo 1	Anillo 2
1-1	-H	-F	-H	-H		
1-2	-CH <sub>3</sub>	-F	-H	-H		
1-3	-H	-F	-H	-H		
1-4	-CH <sub>3</sub>	-F	-H	-H		



Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Anillo 1	Anillo 2
1-5	-H	-F	-F	-F		
1-6	-CH <sub>3</sub>	-F	-F	-F		
1-7	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
1-8	-CH <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
1-9	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
1-10	-CH <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
1-11	-H	-F				
1-12	-CH <sub>3</sub>	-F				
1-13	-H	-F				
1-14	-CH <sub>3</sub>	-F				

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Anillo 1	Anillo 2
1-15	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-H		
1-16	-CH <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>	-H		
1-17	-H	-F	(R,S)-CH <sub>3</sub>	-H		
1-18	-CH <sub>3</sub>	-F	(R,S)-CH <sub>3</sub>	-H		
1-19	-H	-F	(R)-CH <sub>3</sub>	-H		
1-20	-CH <sub>3</sub>	-F	(R)-CH <sub>3</sub>	-H		
1-21	-H	-F	(S)-CH <sub>3</sub>	-H		
1-22	-CH <sub>3</sub>	-F	(S)-CH <sub>3</sub>	-H		
1-23	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
1-24	-CH <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		

ES 2 555 982 T3

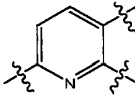
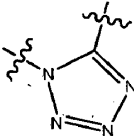
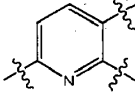
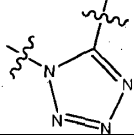
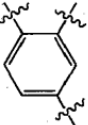
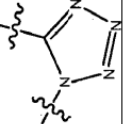
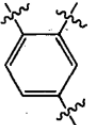
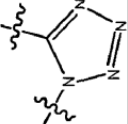
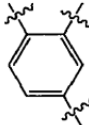
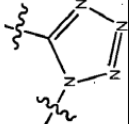
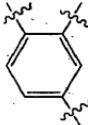
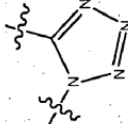
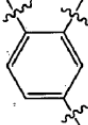
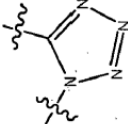
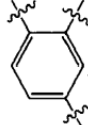
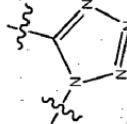
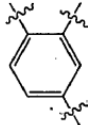
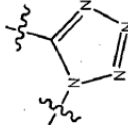
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Anillo 1	Anillo 2
1-25	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
1-26	-CH <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		

Tabla 2

Compuento	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Anillo 1	Anillo 2	*centro		
2-1	-H	-F	-H	-H					
2-2	-CH <sub>3</sub>	-F	-H	-H					
2-3	-H	-F	-H	-H					
2-4	-CH <sub>3</sub>	-F	-H	-H					

donde \* indica un centro quiral

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Anillo 1	Anillo 2	*centro
2-5	-H	-F	-F	-F			
2-6	-CH <sub>3</sub>	-F	-F	-F			
2-7	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>			* el centro es (S) (+)
2-8	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>			* el centro es (R) (-)
2-9	-CH <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>			* el centro es (S) (+)
2-10	-CH <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>			* el centro es (R) (-)
2-11	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>			

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Anillo 1	Anillo 2	*centro
2-12	-CH <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>			
2-13	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>			
2-14	-CH <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>			
2-15	-H	-F					
2-16	-CH <sub>3</sub>	-F					
2-17	-H	-F					
2-18	-CH <sub>3</sub>	-F					

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Anillo 1	Anillo 2	*centro
2-19	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-H			
2-20	-CH <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>	-H			
2-21	-H	-F	(R,S)-CH <sub>3</sub>	-H			
2-22	-CH <sub>3</sub>	-F	(R,S)-CH <sub>3</sub>	-H			
2-23	-H	-F	(R)-CH <sub>3</sub>	-H			
2-24	-CH <sub>3</sub>	-F	(R)-CH <sub>3</sub>	-H			
2-25	-H	-F	(S)-CH <sub>3</sub>	-H			

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Anillo 1	Anillo 2	*centro
2-26	-CH <sub>3</sub>	-F	(S)-CH <sub>3</sub>	-H			
2-27	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>			
2-28	-CH <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>			
2-29	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>			
2-30	-CH <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>			.



Tabla 3

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Anillo 1	Anillo 2
3-1	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
3-2	-CH <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		

En el presente documento, también se describen los siguientes compuestos y las sales o los solvatos o los estereoisómeros de los mismos, que incluyen:

- 5 N2-(4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 10 N2-(4*H*-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4*H*-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4,4-difluoro-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 15 N2-(4,4-difluoro-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 20 N2-(5,5-dimetil-5*H*-benzo[e]tetrazolo[1,5-c][1,3]oxazin-9-il)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(5,5-dimetil-5*H*-benzo[e]tetrazolo[1,5-c][1,3]oxazin-9-il)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 25 N2-(8,9-dihidrospiro[benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-4,1'-ciclobutano]-8-il)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(8,9-dihidrospiro[benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-4,1'-ciclobutano]-8-il)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 30 5-fluoro-N2-(4-metil-8,9-dihidro-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 5-fluoro-N2-(4-metil-8,9-dihidro-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 35 N2-(4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-((1,2,2,5,5-pentametilpirrolidin-3-il)metil)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-((2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)metil)pirimidin-2,4-diamina;
- N2-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-((1,2,2,5,5-pentametilpirrolidin-3-il)metil)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-((2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)metil)pirimidin-2,4-diamina;

N2-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(((3*S*)-2,2,5-trimetilpirrolidin-3-il)metil)pirimidin-2,4-diamina; y  
 N2-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(((3*R*)-2,2,5-trimetilpirrolidin-3-il)metil)pirimidin-2,4-diamina.

5 En el presente documento, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato o un estereoisómero del mismo.

10 Un compuesto descrito en el presente documento se puede administrar solo, como el único agente farmacéutico activo, o en combinación con uno o más compuestos adicionales de fórmula (I) o en combinación con otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran simultáneamente o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos se pueden administrar conjuntamente como una sola composición en la que se combinan dos o más agentes terapéuticos. Por  
 15 lo tanto, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento que contienen un compuesto de fórmula (I) contienen opcionalmente otros agentes terapéuticos. Por consiguiente, ciertas realizaciones se dirigen a dicha composición farmacéutica, en las que la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente seleccionado como es conocido por los expertos en la materia.

20 Los compuestos descritos en el presente documento pueden inhibir la actividad de Proteína quinasa C. Por consiguiente, los compuestos son útiles en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno que se medie a través de la actividad de una PKC en un sujeto. Además, los compuestos son útiles en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno que esté asociado con la activación de los linfocitos T en un sujeto.

25 En el presente documento, se describe un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un sujeto, método que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato o un estereoisómero del mismo.

30 En el presente documento, también se describe un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune en un sujeto, método que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato o un estereoisómero del mismo.

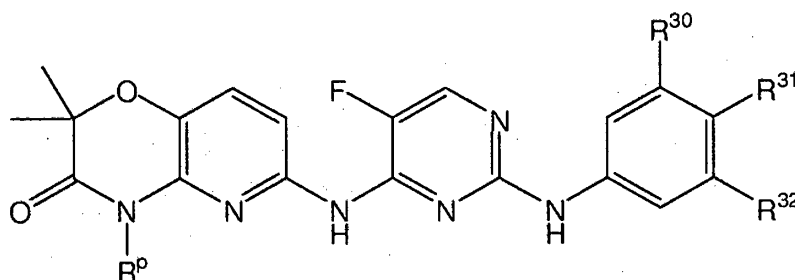
35 En el presente documento, también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o de un trastorno ocular que implica episodios inflamatorios y/o neovasculares.

40 En el presente documento, también se describe un método de tratamiento de enfermedades o afecciones de interés, entre las que se incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, oclusión vascular debida a lesión vascular, angioplastia, restenosis, obesidad, síndrome X, intolerancia a la glucosa, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades del SNC, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedades infecciosas, SIDA, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, lesión por isquemia/reperfusión, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, insuficiencia renal, choque hemorrágico y choque traumático, y lesión cerebral traumática.

45 En el presente documento, también se describe un método de tratamiento de enfermedades o afecciones de interés, entre las que se incluyen, pero sin limitación, enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos mediados por los linfocitos T, o enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I o II y los trastornos asociados con las mismas, rechazo de trasplantes, enfermedad del injerto contra el hospedador, enfermedades respiratorias, asma, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas  
 50 de trastornos o enfermedades mediados por el sistema inmune, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, enfermedades oculares inflamatorias, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis, uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, síndrome de Guillain-Barre y las alergias.

55 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular. En el presente documento, también se describe un método de tratamiento de enfermedades o afecciones de interés, entre las que se incluyen, pero sin limitación, neoplasia hematopoyética, neoplasia linfoide, neoplasia de linfocitos T, leucemia linfoblástica T, neoplasia de linfocitos B, leucemia linfoblástica B, linfoma de Burkitt, neoplasia mielóide, enfermedad mieloproliferativa, leucemia mielógena crónica (LMC), enfermedad mielodisplásica, leucemia mielomonocítica crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia mielóide aguda.

60 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en combinación con un profármaco, o una sal del mismo, de un compuesto inhibidor de la quinasa Syk. Un compuesto inhibidor de la quinasa Syk puede tener la fórmula:  
 65



en la que

5 cada R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup> y R<sup>32</sup> se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquínulo inferior, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), fenilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo (C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>), bencilo, heteroarilalquilo de 7 a 20 miembros, -OR, cloro, fluoro, bromo, ciano, nitro, -C(O)R, -C(O)OR, -NRR, -S(O)<sub>2</sub>NRR, -C(O)NRR, -N(R)S(O)<sub>2</sub>R y -NC(O)OR, donde cada R se selecciona, de manera independiente, entre hidrógeno y alquilo inferior; y

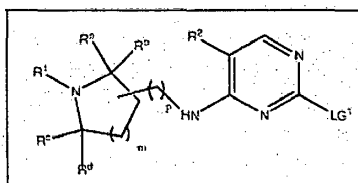
10 R<sup>p</sup> se selecciona entre -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH.

15 En combinación con un profármaco, o una sal del mismo, de un compuesto inhibidor de la quinasa Syk, la composición se puede usar para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular. También se describe en el presente documento un método de tratamiento de enfermedades o afecciones de interés, entre las que se incluyen, pero sin limitación, neoplasia hematopoyética, neoplasia linfoide, neoplasia de linfocitos T, leucemia linfoblástica T, neoplasia de linfocitos B, leucemia linfoblástica B, linfoma de Burkitt, neoplasia mieloide, enfermedad mieloproliferativa, leucemia mielógena crónica (LMC), enfermedad mielodisplásica, leucemia mielomonocítica crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda.

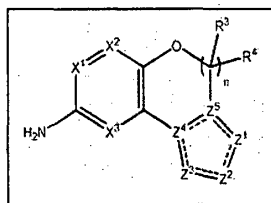
20 Dado que los compuestos descritos en el presente documento poseen propiedades inhibitoras de PKC, dichos compuestos también son útiles como herramientas de investigación. También se describe en el presente documento un método de uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato o un estereoisómero del mismo, como una herramienta de investigación para estudiar un sistema biológico o una muestra biológica, o para descubrir nuevos compuestos químicos que tengan propiedades inhibitoras de PKC.

25 También se describen en el presente documento procesos y nuevos compuestos intermedios útiles para preparar compuestos de fórmula (I), o una sal o un solvato o un estereoisómero del mismo. En el presente documento, se describe un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I), proceso que comprende:

poner en contacto un compuesto de fórmula:



30 con un compuesto de fórmula



en la que LG<sup>1</sup> es un grupo saliente.

35 El proceso descrito en el presente documento puede comprender además la etapa de formar una sal de un compuesto de fórmula (I). En el presente documento, se describen también otros procesos, y los productos preparados mediante cualquiera de los procesos se describen en el presente documento.

40 También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (I), o una sal o un solvato o un estereoisómero de los mismos, para su uso en terapia o como un medicamento.

Además, en el presente documento, se describe el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato o un estereoisómero del mismo, para la fabricación de un medicamento; especialmente, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de Proteína quinasa C (PKC). También se describe en el presente

documento el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato o un estereoisómero del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno mediado o mantenido a través de la actividad de PKC. También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato o un estereoisómero del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la activación de los linfocitos T. Las enfermedades o afecciones de interés incluyen, pero sin limitación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunológico, una enfermedad autoinmune, una enfermedad o un trastorno ocular que implique episodios inflamatorios y neovasculares, rechazo de trasplante de órganos y de médula ósea, inflamación aguda o crónica, alergias, dermatitis de contacto, soriasis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad del injerto contra el hospedador y lupus eritematoso.

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato o un estereoisómero del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular. Las enfermedades o afecciones de interés incluyen, pero sin limitación, neoplasia hematopoyética, neoplasia linfoide, neoplasia de linfocitos T, leucemia linfoblástica T, neoplasia de linfocitos B, leucemia linfoblástica B, linfoma de Burkitt, neoplasia mieloide, enfermedad mieloproliferativa, leucemia mielógena crónica (LMC), enfermedad mielodisplásica, leucemia mielomonocítica crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda.

#### Procedimientos sintéticos generales

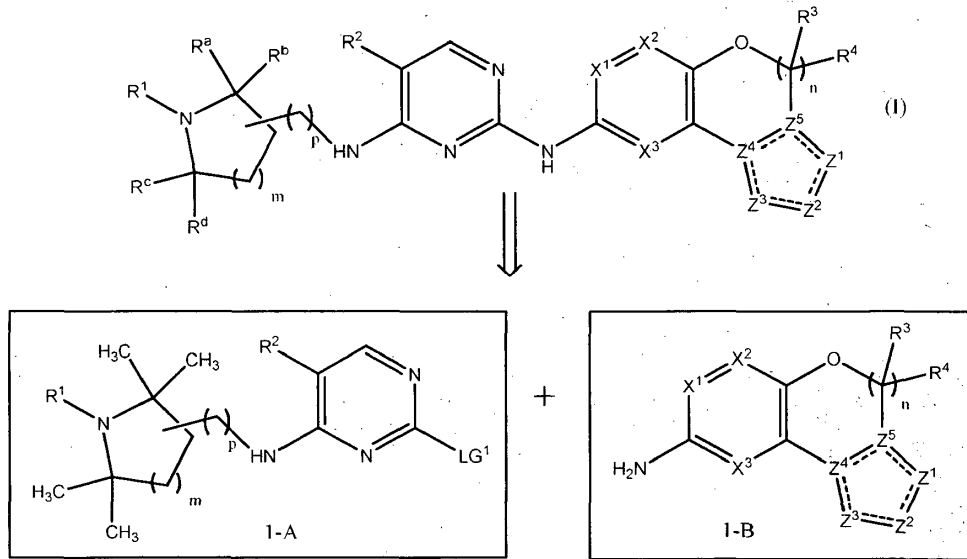
Hay muchas referencias generales disponibles que ofrecen esquemas y condiciones de síntesis química comúnmente conocidos, que son útiles para sintetizar los compuestos desvelados (véase, por ejemplo, Smith y March, "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure". Quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, "A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis", cuarta edición, Nueva York: Longman, 1978).

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden purificar mediante cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos, tales como HPLC, cromatografía en capa fina preparativa, cromatografía ultrarrápida en columna y cromatografía de intercambio iónico. Se puede usar cualquier fase estacionaria adecuada, incluyendo las fases normales e invertidas, así como las resinas iónicas. Más normalmente, los compuestos desvelados se purifican a través de cromatografía de gel de sílice y/o alúmina. Véase, por ejemplo, "Introduction to Modern Liquid Chromatography", 2ª edición, ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y "Thin Layer Chromatography", ed E. Stahl, Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

Durante cualquiera de los procesos de preparación de los presentes compuestos, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas correspondientes. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales como se describe en obras conocidas, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, cuarta edición, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea 1982, y/o en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Los grupos protectores se pueden retirar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

En el Esquema 1, se muestra una síntesis representativa para los compuestos de fórmula (I).

Esquema 1



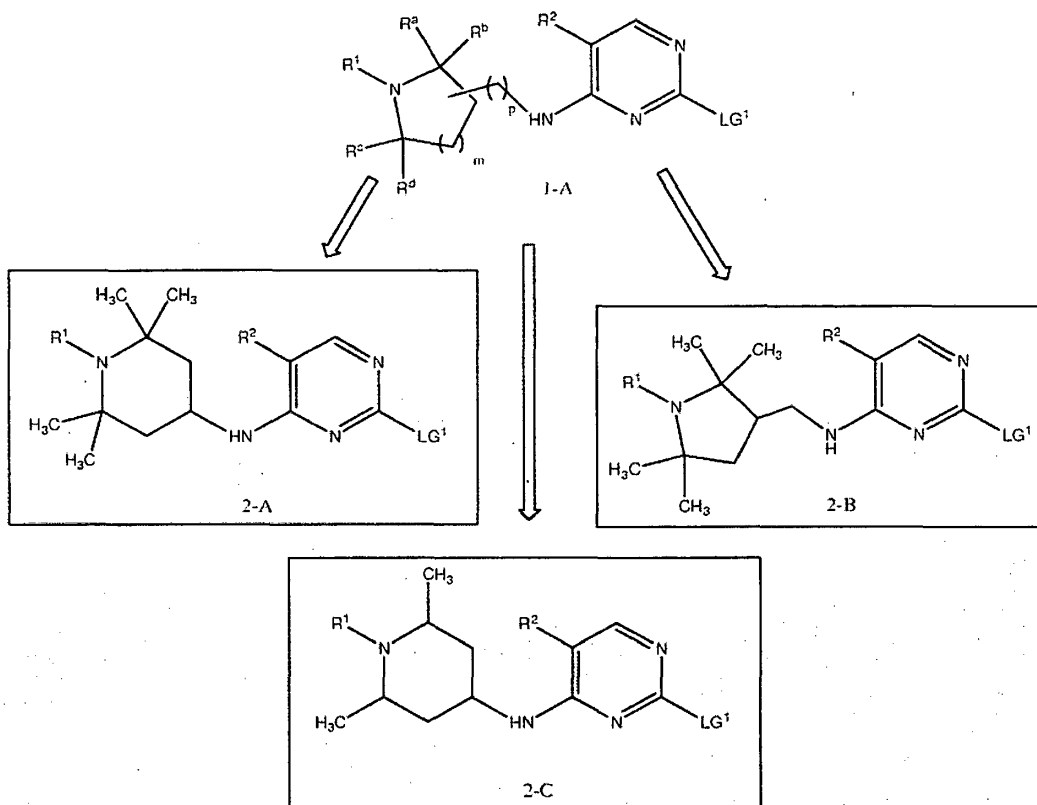
5 En el Esquema 1, el compuesto 1-A y el Compuesto 1-B reaccionan para formar el Compuesto I. Los compuestos reaccionan a través de una reacción de sustitución nucleófila aromática con el grupo amino del Compuesto 1-B y el grupo saliente (LG<sup>1</sup>) del Compuesto 1-A. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, pero sin limitación, halógeno, mesilato, tosilato y triflato. La reacción nucleófila se puede efectuar de manera pura o con un disolvente adecuado. La reacción nucleófila se puede efectuar a diversas temperaturas, incluyendo con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento. Un experto en la materia sería capaz de determinar las condiciones de reacción adecuadas de acuerdo con los reactivos específicos.

10

En el Esquema 2, se muestran los compuestos representativos de fórmula 1-A. En el Esquema 2, el Compuesto 2-A es una realización en la que m es dos, p es cero, y cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es metilo. El Compuesto 2-B es una realización en la que m es uno, p es uno, y cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es metilo. El Compuesto 2-C es una realización en la que m es dos, p es cero, R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> son metilo, y R<sup>b</sup> y R<sup>d</sup> son hidrógeno.

15

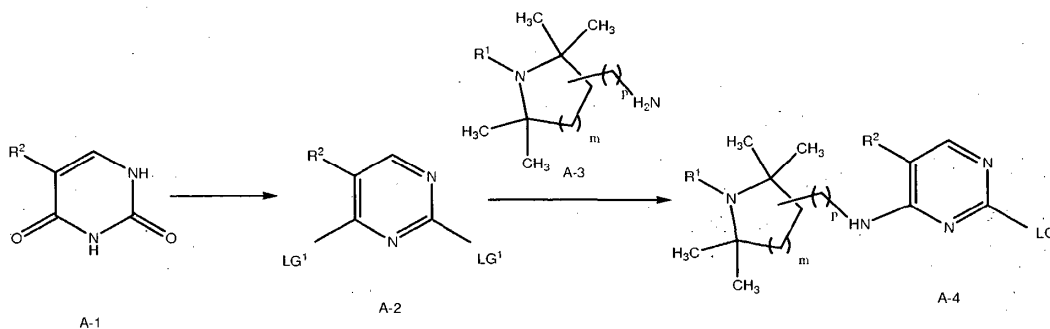
Esquema 2



5 Los Compuestos 2-A, 2-B y 2-C se pueden sintetizar a través de una variedad de rutas sintéticas diferentes usando materiales de partida disponibles en el mercado y/o materiales de partida preparados mediante métodos sintéticos convencionales. Los métodos ilustrativos adecuados que se pueden adaptar de forma rutinaria a la síntesis de los compuestos se encuentran en el apartado F de la publicación de patente de EE.UU. N° 20080306099.

10 A partir de una adaptación del Esquema 1 de la publicación de patente de EE.UU. N° 20080306099, es posible sintetizar los Compuestos 2-A, 2-B y 2-C a partir de uracilos sustituidos o no sustituidos como se ilustra en el Esquema 3.

Esquema 3



15 En el Esquema 3, R¹, R², LG¹, m y p son como se definen en el presente documento. De acuerdo con el Esquema 3, el uracilo A-1 se dihalogena en las posiciones 2 y 4 usando un agente de halogenación convencional tal como POCl₃ (u otro agente de halogenación convencional) en condiciones convencionales, proporcionando la 2,4-dicloropirimidina A-2. Dependiendo del sustituyente R² de la pirimidindiamina A-2, el grupo saliente de la posición C4 es más reactivo hacia los nucleófilos que el grupo saliente de la posición C2. Esta reactividad diferencial se puede aprovechar para sintetizar 2,4-pirimidindiaminas con diferentes sustituyentes en estas posiciones, haciendo primero reaccionar la 2,4-dicloropirimidina A-2 con un equivalente de amina A-3, proporcionando la 2-cloro-4-pirimidindiamina 4N-sustituida A-4. La reacción adicional de la pirimidindiamina A-4 con un segundo nucleófilo de amina puede producir un derivado de 2,4-pirimidindiamina con diferentes sustituyentes en las posiciones C2 y C4. Continuando con la referencia al Esquema 3, los compuestos A-3 en los que m es dos, p es cero, R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> son metilo, y R<sup>b</sup> y R<sup>d</sup> son

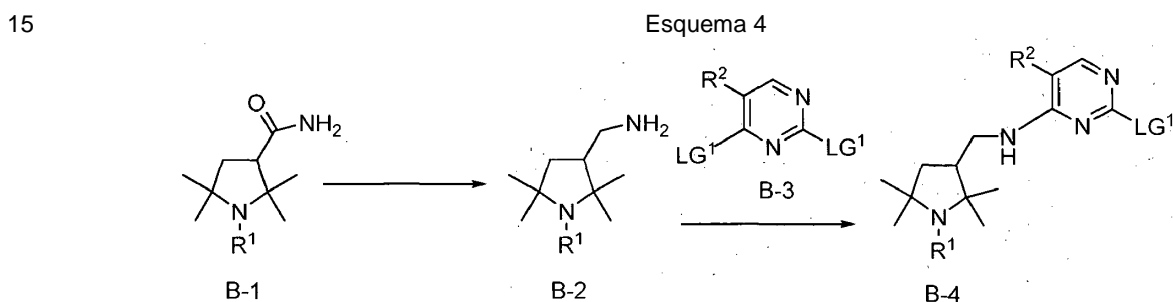
20

25

hidrógeno se preparan como es conocido por los expertos en la materia y de acuerdo con los procedimientos proporcionados por Langlois *et al. Eur. J. Med. Chem.* 1993, 28, 869-880.

5 Los materiales de partida del uracilo 1A se pueden adquirir de fuentes comerciales o prepararse usando técnicas convencionales de química orgánica. Los uracilos disponibles en el mercado que se pueden usar como materiales de partida en el Esquema 3 incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, uracilo (Aldrich N° 13, 078-8; Registro CAS 66-22-8); 5-bromouracilo (Aldrich N° 85, 247-3; registro CAS 51-20-7); 5-fluorouracilo (Aldrich N° 85, 847-1; Registro CAS 51-21-8); 5-yodouracilo (Aldrich N° 85, 785-8; registro CAS 696-07-1); 5-nitrouracilo (Aldrich N° 85, 276-7; registro CAS 611-08-5); 5-(trifluorometil)-uracilo (Aldrich N° 22, 327-1; Registro CAS 54-20-6). Hay otros uracilos 5-sustituídos disponibles General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, California y/o Interchim, Cedex, Francia, o se pueden preparar usando técnicas convencionales.

En el Esquema 4, se muestra una síntesis representativa de los Compuestos 2-B.

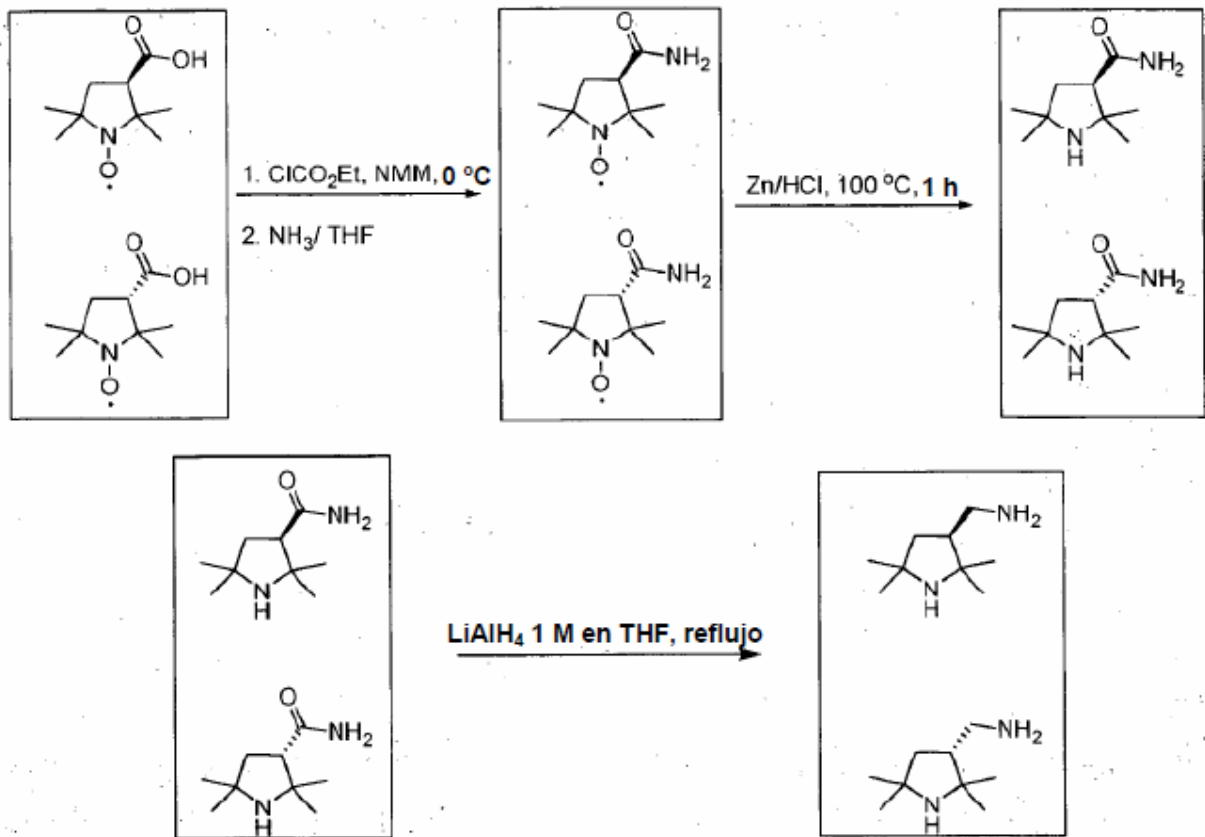


20 En el Esquema 4, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y LG<sup>1</sup> son como se definen en el presente documento. De acuerdo con el Esquema 4, se reduce la amida del Compuesto B-1. La reacción de reducción se puede llevar a cabo en un disolvente etéreo, por ejemplo, en éter o tetrahidrofurano, usando hidruro de litio y aluminio o diborano como agentes reductores. A continuación, los Compuestos B-2 y B-3 reaccionan en una reacción nucleófila en la que el grupo amino desplaza uno de los grupos salientes. En el presente documento, se explica la selectividad de los grupos salientes. La reacción nucleófila se puede efectuar de manera pura o con un disolvente adecuado. La reacción nucleófila se puede efectuar a diversas temperaturas, incluyendo con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento. El experto en la materia sería capaz de determinar las condiciones de reacción adecuadas de acuerdo con los reactivos específicos.

25 Siguiendo con la referencia al Esquema 4, la amina B-2 tiene un centro quiral. Por consiguiente, B-2 en los presentes compuestos se usó tanto en forma racémica como enantioméricamente enriquecida. Se preparó amina B-2 ópticamente activa como se ilustra en el Esquema 5 y se incorporó a los compuestos ilustrativos según lo expuesto en el Esquema 4.

30

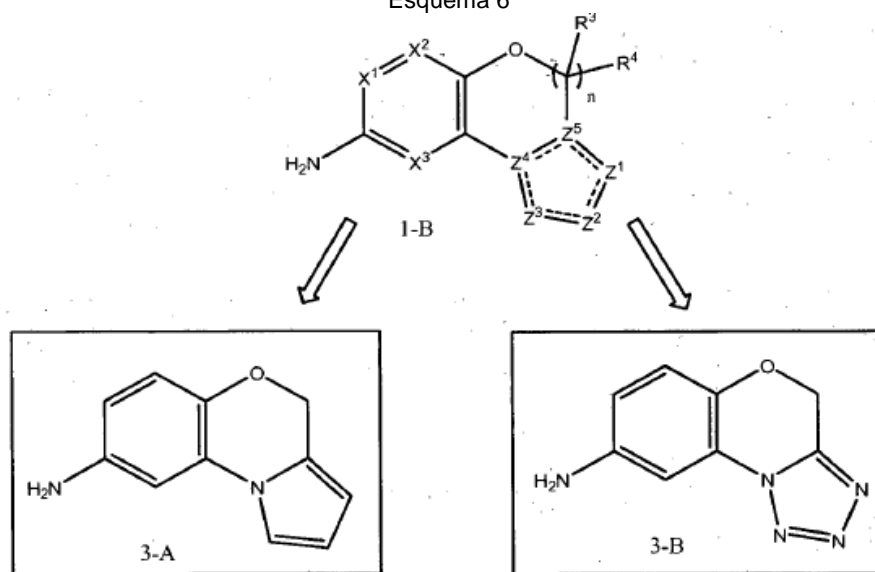
Esquema 5



5

En el Esquema 6, se muestran los compuestos representativos de fórmula 1-B. En el Esquema 6, el compuesto 3-A es una realización en la que  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  y  $\text{X}^3$  son CH; n es uno;  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son hidrógeno; y  $\text{Z}^1$ ,  $\text{Z}^2$  y  $\text{Z}^3$  son CH. El Compuesto 3-B es una realización en la que  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  y  $\text{X}^3$  son CH; n es uno;  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son hidrógeno; y  $\text{Z}^1$ ,  $\text{Z}^2$  y  $\text{Z}^3$  son N

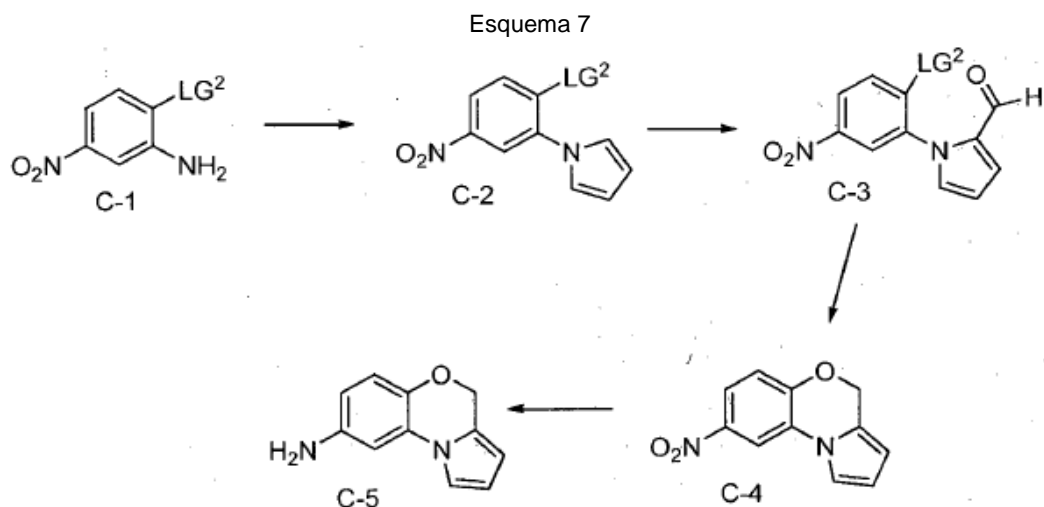
Esquema 6



10

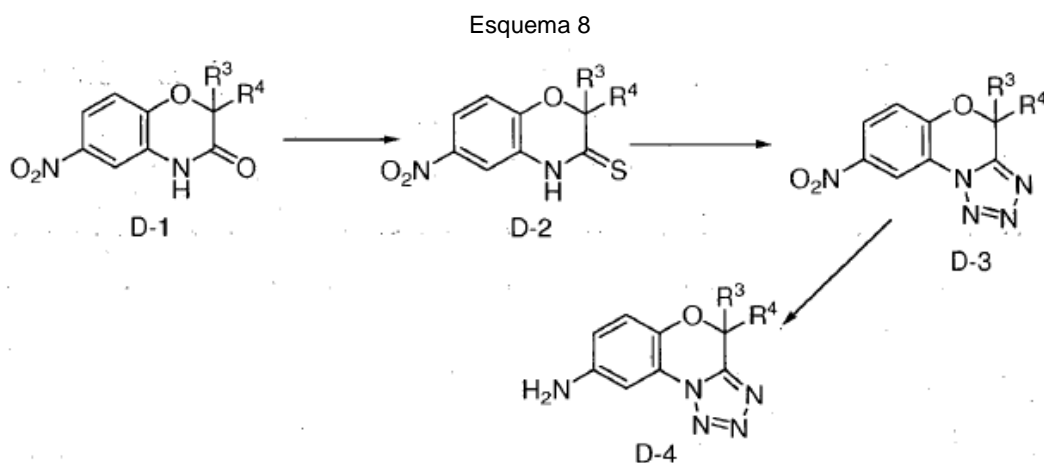
En el Esquema 7, se muestra una síntesis representativa para el Compuesto 3-A.





En el Esquema 7,  $LG^2$  es un grupo saliente. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, pero sin limitación, halógeno tal como cloruro y bromuro, y ésteres de sulfonato tales como mesilato, tosilato y triflato. De acuerdo con el Esquema 7, se trata el Compuesto C-1 con 2,5-dimetoxitetrahidrofurano y ácido acético, produciéndose el Compuesto C-2. A continuación, se realiza una formilación aromática en el Compuesto C-2, produciéndose el Compuesto C-3. Una reacción representativa para realizar una formilación aromática usa DMF y  $POCl_3$ . Otras reacciones de formilación aromática incluyen la reacción de Reimer-Tiemann, en la que se usan cloroformo y una base fuerte, y la reacción de Duff, en la que se usan hexaamina y un ácido. Después, se somete el compuesto C-3 a una reacción de ciclación, donde el aldehído desplaza al grupo saliente  $LG^2$ . El aldehído del Compuesto C-3 se reduce y el oxígeno desplaza de manera nucleófila al grupo saliente. La reducción del aldehído se puede realizar con diversos agentes de reducción tales como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborohidruro de sodio y borohidruro de cinc. A continuación, se reduce el grupo nitro del Compuesto C-4, proporcionándose el Compuesto C-5. Los métodos de reducción adecuados para convertir el grupo nitro en un grupo amino incluyen agentes de hidrogenación o reducción catalítica. Los métodos representativos incluyen la hidrogenación catalítica usando óxido de platino, níquel Raney o hidróxido de paladio, metal de hierro en medios ácidos tales como ácido acético a reflujo o dióxido de samario.

En el Esquema 8, se muestra una síntesis representativa de los Compuestos 3-B.



De acuerdo con el Esquema 8, el carbonilo del Compuesto D-1 se convierte en un tiocarbonilo, produciéndose el Compuesto D-2. Los grupos de variables  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen en el presente documento con referencia a la fórmula (I). En principio, se puede usar cualquier reactivo de tionación general para introducir el tiocarbonilo de D-2. Los reactivos de tionación adecuados incluyen el reactivo de Lawesson, el reactivo de Davy y el reactivo de Belleau, y pentasulfuro de fósforo. Los métodos para realizar la reacción de tionación se pueden encontrar en las siguientes referencias: 1) Shridhar, D. R.; Jogibhukta, M.; Krishnan, V. S. H. IDPL Res. Cent., Indian Drugs and Pharm. Ltd., Hyderabad, India. "Organic Preparations and Procedures International" (1984), 16(2), 91-6; 2) Shridhar, D. R.; Jogibhukta, M.; Krishnan, V. S. H. Chem. Div., IDPL Res. Cent., Hyderabad, India. *Indian Journal of Chemistry*, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1982), 21B(2), 130-3; y 3) Sastry, C. V. Reddy; Rao, K. Srinivasa; Krishnan, V. S. H.; Rastogi, K.; Jain, M. L.; Narayan, G. K. A. S. S.; Reddi, G. S.; Singh, P. P.; Rao, C.

Seshagiri; Junnarkar, A. Y. Chem. Div., Indian Drugs and Pharm. Ltd., Hyderabad, India. *Indian Journal of Chemistry*, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1990), 29B(4), 396-8.

5 El Compuesto D-2 se convierte en el Compuesto D-3 a través de métodos de síntesis de tetrazol. La reacción del Compuesto D-2 con una azida, con un catalizador adecuado, puede formar un tetrazol. Los compuestos de azida adecuados para la reacción con D-2 incluyen azida de sodio y azida de trimetilsililo. Se pueden usar varios catalizadores, y los adecuados incluyen acetato de mercurio, bromuro de cinc y triflato de cinc. En la siguiente referencia, se puede encontrar un método de formación de tetrazoles tales como D-3: Nelson, Derek W.; Gregg, Robert J.; Kort, Michael E.; Perez-Medrano, Arturo; Voight, Eric A.; Wang, Ying; Grayson, George; Namovic, Marian T.; Donnelly-Roberts, Diana L.; Niforatos, Wende; Honore, Prisca; Jarvis, Michael F.; Faltynek, Connie R.; Carroll, William A. "Neuroscience Research. Global Pharmaceutical Research and Development", Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE.UU.. *Journal of Medicinal Chemistry* (2006), 49(12), 3659-3666.

15 El grupo nitro del Compuesto D-3 se reduce para producir el Compuesto D-4. Los métodos de reducción adecuados para convertir el grupo nitro en un grupo amino incluyen agentes de hidrogenación o reducción catalítica. Los métodos representativos incluyen la hidrogenación catalítica usando óxido de platino, níquel Raney o hidróxido de paladio, metal de hierro en ácido acético a reflujo o diioduro de samario.

#### 20 Composiciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en el presente documento son útiles, al menos, para la inhibición de la actividad de PKC y el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno que está mediado por la actividad de PKC. Por consiguiente, en el presente documento, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito en el presente documento.

25 Una composición farmacéutica que comprende uno de los presentes compuestos se puede administrar a un paciente, sola o en combinación con otros agentes activos suplementarios. Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar usando cualquiera de una variedad de procesos, incluyendo, sin limitación, procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento y liofilización. La composición farmacéutica puede adoptar cualquiera de una variedad de formas, incluyendo, sin limitación, una solución estéril, suspensión, emulsión, liofilizado, comprimido, píldora, microgránulo, cápsula, polvo, jarabe, elixir o cualquier otra forma de dosificación adecuada para la administración.

35 Uno de los presentes compuestos se puede administrar al hospedador usando cualquier medio conveniente capaz de producir la reducción deseada de la afección o del síntoma de una enfermedad. Por lo tanto, uno de los presentes compuestos se puede incorporar a una variedad de formulaciones para la administración terapéutica. Más concretamente, dicho compuesto se puede formular en composiciones farmacéuticas mediante su combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables apropiados, y se puede formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles.

45 Las formulaciones para las composiciones farmacéuticas son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", de E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 19<sup>o</sup> Edición, 1995, describe formulaciones ilustrativas (y componentes de las mismas) adecuadas para la administración farmacéutica de los compuestos desvelados. Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos en cuestión se pueden formular para su uso en medicina humana o veterinaria. Las formulaciones particulares de una composición farmacéutica desvelada pueden depender, por ejemplo, del modo de administración y/o de la ubicación de la infección que se vaya a tratar. En el presente documento, se describen formulaciones que incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable, además de al menos un principio activo tal como uno de los presentes compuestos. También se pueden incluir como principios activos en una composición farmacéutica otros agentes medicinales o farmacéuticos, por ejemplo, con efectos similares, relacionados o complementarios a la afección que se esté tratando.

55 Los vehículos farmacéuticamente aceptables útiles para los métodos y las composiciones descritos en el presente documento son convencionales en la técnica. La naturaleza de un vehículo farmacéutico dependerá del modo de administración que se esté empleando en particular. Por ejemplo, las formulaciones parenterales normalmente comprenden fluidos inyectables que incluyen fluidos farmacéutica y fisiológicamente aceptables tales como agua, solución salina fisiológica, soluciones salinas equilibradas, dextrosa acuosa, glicerol o similares como vehículo. Para las composiciones sólidas (por ejemplo, formas en polvo, píldora, comprimido o cápsula), los vehículos sólidos no tóxicos convencionales pueden incluir, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón o estearato de magnesio. Además de los vehículos biológicamente neutros, las composiciones farmacéuticas por administrar pueden contener opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas (por ejemplo, excipientes), tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes y agentes de tamponamiento del pH y similares; por ejemplo, acetato de sodio o monolaurato de sorbitán. Otros excipientes no limitantes incluyen solubilizantes no iónicos tales como Cremophor, o proteínas tales como preparados de plasma o albúmina sérica humanos.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles tales como propilenglicol; (11) polioles tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua exenta de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden formular como una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto desvelado. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas de una forma de base libre de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada de la base libre. Estas sales se pueden obtener de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos no limitantes de ácidos inorgánicos adecuados son ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido yodhídrico y ácido fosfórico. Los ejemplos no limitantes de ácidos orgánicos adecuados son ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metilsulfónico, ácido salicílico, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido asparágico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico y similares. En "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, se pueden encontrar listas de otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas. Una sal farmacéuticamente aceptable también puede servir para ajustar la presión osmótica de la composición.

Un compuesto descrito en el presente documento se puede usar solo o en combinación con aditivos apropiados para la fabricación de comprimidos, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de sodio; con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio; y si se desea, con diluyentes, agentes tampón, agentes humectantes, conservantes y agentes aromatizantes. Dichos preparados se pueden usar para la administración oral.

Un compuesto descrito en el presente documento se puede formular en preparados para inyección mediante la disolución, suspensión o emulsión del mismo en un disolvente acuoso o no acuoso tal como aceites de origen vegetal u otros aceites similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y, si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes. El preparado también se puede emulsionar, o encapsularse el principio activo en vehículos de liposomas. Las formulaciones adecuadas para la inyección se pueden administrar por vía intravítrea, intraocular, intramuscular, subcutánea, sublingual u otra vía de administración, por ejemplo, inyección en el tejido de la encía u otro tejido oral. Dichas formulaciones también son adecuadas para la administración tópica.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar mediante un sistema de administración continua. En el presente documento, la expresión "sistema de administración continua" se usa indistintamente con la expresión "sistema de administración controlada", y engloba dispositivos de administración continua (por ejemplo, controlada) (por ejemplo, bombas) en combinación con catéteres, dispositivos de inyección, y similares, una amplia variedad de los cuales es conocida en la técnica.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden utilizar en la formulación de aerosoles para su administración por inhalación. Los presentes compuestos se pueden formular en propulsores presurizados aceptables tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar en supositorios mezclándolos con una variedad de bases tales como bases emulsionantes o bases hidrosolubles. Los presentes compuestos se pueden administrar por vía rectal mediante un supositorio. El supositorio puede incluir vehículos tales como manteca de cacao, carboceras y polietilenglicoles, que se funden a la temperatura corporal, pero están en estado sólido a temperatura ambiente.

La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de uno de los presentes compuestos calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente. Las especificaciones para los presentes compuestos dependen del compuesto empleado en particular y del efecto que se desee conseguir, así como de la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el hospedador.

La forma de dosificación de una composición farmacéutica descrita en el presente documento estará determinada por el modo de administración seleccionado. Por ejemplo, además de los fluidos inyectables, se pueden emplear formas de dosificación orales o tópicas. Los preparados tópicos pueden incluir colirios, pomadas, pulverizados y similares. Las formulaciones orales pueden ser líquidas (por ejemplo, jarabes, soluciones o suspensiones) o sólidas (por ejemplo, polvos, píldoras, comprimidos o cápsulas). Los métodos de preparación de dichas formas de dosificación son conocidos o serán evidentes para los expertos en la materia.

Ciertas realizaciones de las composiciones farmacéuticas que comprenden uno de los presentes compuestos se pueden formular en forma de dosificación unitaria adecuada para la administración individual de dosis exactas. La cantidad de principio activo administrada dependerá del sujeto que se esté tratando, de la gravedad de la afección y de la forma de administración, y es conocida para los expertos en la materia. Dentro de estos límites, la formulación que se vaya a administrar contendrá una cantidad de los extractos o compuestos descritos en el presente documento que será eficaz para lograr el efecto deseado en el sujeto que se esté tratando.

Cada compuesto terapéutico puede estar, de manera independiente, en cualquier forma de dosificación tal como las descritas en el presente documento, y también se puede administrar de diversas maneras, como se describe en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos se pueden formular juntos, en una sola unidad de dosificación (es decir, combinados conjuntamente en una forma tal como una cápsula, un comprimido, un polvo o un líquido, etc.) como un producto de combinación. Como alternativa, cuando no se formulan conjuntamente en una sola unidad de dosificación, uno de los presentes compuestos individual se puede administrar al mismo tiempo que otro compuesto terapéutico o secuencialmente, en cualquier orden de los mismos.

Un compuesto descrito en el presente documento se puede administrar en combinación con otro inhibidor de proteínas quinasa. Por ejemplo, el presente compuesto se puede administrar con un inhibidor de la quinasa Syk. En los métodos descritos en el presente documento, se pueden usar varios compuestos que inhiben la actividad de la quinasa Syk o de la quinasa Syk/Flt-3. Estos incluyen, entre otros, moléculas orgánicas pequeñas, péptidos o proteínas, o ácidos nucleicos. Como se usa en el presente documento, un "inhibidor de Syk" o "compuesto inhibidor de la quinasa Syk" se refiere a cualquier compuesto que inhiba directamente la propia actividad de la quinasa Syk o que inhiba la interacción de Syk con otras dianas celulares necesarias para el funcionamiento correcto de Syk en el intervalo de  $CI_{50}$  descrito en el presente documento. Los inhibidores usados en el presente documento incluyen la descripción clásica de inhibidores de enzimas, tales como inhibidores competitivos y no competitivos, y, por lo tanto, engloban compuestos que inhiben la actividad de la quinasa Syk, por ejemplo, la unión a la quinasa Syk con el fin de inhibir el acceso de un sustrato a un sitio activo, la unión a la quinasa Syk con el fin de distorsionar el sitio activo para reducir la unión al sustrato y/o la unión de un complejo de quinasa Syk y sustrato. En general, los compuestos que son inhibidores de Syk son aquellos que muestran una  $CI_{50}$  con respecto a una actividad de la quinasa Syk, tal como la capacidad de la quinasa Syk para fosforilar un sustrato sintético o endógeno, en un ensayo *in vitro* o celular, en el intervalo de aproximadamente 5  $\mu$ M o inferior, aproximadamente 1  $\mu$ M o inferior, aproximadamente 500 nM o inferior, aproximadamente 100 nM o inferior, aproximadamente 50 nM o inferior, aproximadamente 10 nM o inferior, o aproximadamente 1 nM o inferior. Por ejemplo, en la solicitud de EE.UU. N° de serie 10/631.029 y la publicación PCT WO 2004/014382, se desvelan compuestos inhibidores de Syk ilustrativos. Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos que muestran  $CI_{50}$  inferior, tal como en el intervalo de aproximadamente 100 nM, 10 nM, 1 nM o incluso inferior, son útiles para los métodos de la presente invención.

#### Métodos de administración

Un compuesto descrito en el presente documento puede inhibir la actividad de una proteína quinasa C. Por consiguiente, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno que está mediado a través de la actividad de una PKC en un sujeto. Por consiguiente, los compuestos descritos en el presente documento son útiles para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno que está asociado con la activación de los linfocitos T en un sujeto.

La vía de administración se seleccionará de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo, pero sin limitarse necesariamente a, la afección que se vaya a tratar, la formulación y/o el dispositivo usado, el paciente que se vaya a tratar, y similares. Las vías de administración útiles en los métodos desvelados incluyen, pero sin limitación, las vías oral y parenteral, tales como intravenosa (iv), intraperitoneal (ip), rectal, tópica, oftálmica, nasal y transdérmica. Las formulaciones para estas formas de dosificación se describen en el presente documento.

Una cantidad eficaz de uno de los presentes compuestos dependerá, al menos, del método de uso en particular, del sujeto que se esté tratando, de la gravedad de la afección y de la forma de administración de la composición terapéutica. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición es una cantidad de un compuesto especificado suficiente para lograr un efecto deseado en un sujeto (hospedador) que esté siendo tratado. Por ejemplo, se puede tratar de la cantidad de uno de los presentes compuestos necesaria para prevenir, inhibir, reducir o aliviar una enfermedad o un trastorno que esté mediado por la actividad de una PKC en un sujeto. Lo ideal es que una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto sea una cantidad suficiente para prevenir, inhibir, reducir o aliviar una enfermedad o un trastorno que esté mediado por la actividad de una PKC en un sujeto sin causar un efecto citotóxico sustancial en las células hospedadoras.

Las dosis terapéuticamente eficaces (o cantidades inhibitorias del crecimiento) de uno de los presentes compuestos o de una composición farmacéutica pueden ser determinadas por un experto en la materia con el objetivo de lograr concentraciones locales (por ejemplo, en un tejido) que sean al menos tan altas como la  $CI_{50}$  de un compuesto aplicable desvelado en el presente documento.

Un ejemplo de un intervalo de dosis es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por vía oral en una sola dosis o en dosis divididas. En ejemplos particulares, un intervalo de dosis es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por vía oral en una sola dosis o en dosis divididas, incluyendo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal (suponiendo un peso corporal medio de aproximadamente 70 kg; valores ajustados en consonancia con las personas con un peso más o menos medio). Para la administración oral, las composiciones se proporcionan, por ejemplo, en forma de un comprimido que contiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 1.000 mg del principio activo, particularmente de aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 750 mg o aproximadamente 1.000 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al sujeto que se esté tratando. En una pauta de dosificación oral ilustrativa, se administra un comprimido que contiene de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg de principio activo una vez (por ejemplo, una dosis de carga), seguida de la administración de comprimidos de 1/2 dosis (por ejemplo, de aproximadamente 250 a aproximadamente 500 mg) cada 6 a 24 horas durante al menos 3 días.

El nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto en particular puede variar, y dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del presente compuesto, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección del hospedador sometido a tratamiento.

La presente divulgación también contempla combinaciones de uno o más compuestos descritos en el presente documento con uno o más de otros agentes o terapias útiles en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno. En ciertos casos, la enfermedad o el trastorno está mediado por la actividad de una PKC en un sujeto. En ciertos casos, la enfermedad o el trastorno es un trastorno de proliferación celular. Por ejemplo, es posible administrar uno o más compuestos descritos en el presente documento en combinación con dosis eficaces de otros agentes medicinales y farmacéuticos, o en combinación con otras terapias no medicinales, tales como terapia hormonal o radioterapia. La expresión "administración en combinación con" se refiere a la administración tanto simultánea como secuencial de los agentes activos.

Proteína quinasa C

*Proteína quinasa C*

Las PKC son una familia de enzimas que funcionan como serina/treonina quinastas. Las isoenzimas de PKC difieren en su distribución tisular, la selectividad enzimática, las necesidades de  $Ca^{2+}$  y la regulación. Las PKC desempeñan un papel importante en la señalización célula-célula, en la expresión génica y en el control de la diferenciación celular y el crecimiento.

Un compuesto descrito en el presente documento puede ser un inhibidor selectivo de PKC, por ejemplo, un inhibidor selectivo de PKC frente a una o más proteínas quinasa diferentes, por ejemplo, frente a una o más tirosina quinastas, por ejemplo, frente a una o más tirosina quinastas receptoras o no receptoras, por ejemplo, frente a una o más de entre proteínas PKA, PKB, Ab1 Met, Src, Ins-R, Flt-3, JAK-2, KDR y/o Ret. Los inhibidores de PKC selectivos pueden ser selectivos opcionalmente frente a uno o más restos de serina/treonina quinastas, por ejemplo, una o más serina/treonina quinastas que no pertenecen a la familia de CDK. Los compuestos descritos en el presente documento pueden presentar una selectividad de al menos 10 veces, o 20 veces, o 100 veces hacia la PKC frente a una o más proteínas quinasa diferentes, por ejemplo, frente a una o más tirosina quinastas, por ejemplo, frente a proteínas Flt-3, JAK-2, KDR y/o Ret, o frente a una o más serina/treonina quinastas que no pertenecen a la familia de CDK.

La selectividad de un inhibidor selectivo de PKC frente a otras proteínas quinasa se puede calcular como la proporción de la  $CI_{50}$  medida para PKC en un ensayo descrito en el presente documento frente a la  $CI_{50}$  determinada para otra quinasa. En cierto ejemplo, se proporciona un inhibidor de PKC para el que la proporción del valor de  $CI_{50}$  determinado en un ensayo de reacción mixta de linfocitos (MLR) alogénicos con respecto al valor de  $CI_{50}$  determinado en un ensayo de BM es superior a 5, 10, 20 o 30. Los ensayos de MLR y BM se pueden realizar de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, ensayos de MLR y BM de ratón o humanos, tales como los desvelados en el presente documento.

En el presente documento, se describe un inhibidor de PKC, que puede ser un inhibidor de PKC selectivo de una isozima, en el que el compuesto en cuestión posee selectividad hacia las isoformas  $\theta$  y  $\alpha$  de PKC frente a una o más

del resto de isoformas de PKC. En cierto ejemplo, dicho compuesto posee selectividad hacia la isoforma  $\theta$  de PKC frente a una o más del resto de isoformas de PKC. En cierto ejemplo, dicho compuesto posee selectividad hacia la isoforma  $\alpha$  de PKC frente a una o más del resto de isoformas de PKC. Los compuestos descritos en el presente documento presentan selectividad hacia PKC  $\theta$  y PKC  $\alpha$  frente a al menos una isoforma de PKC.

5 Un compuesto descrito en el presente documento puede mostrar una selectividad de al menos 10 veces, o 20 veces, o 100 veces hacia las isoformas  $\theta$  o  $\alpha$  de PKC frente a una o más de las otras isoformas de PKC. La selectividad hacia las isoformas  $\theta$  o  $\alpha$  de PKC frente a una o más de las otras isoformas de PKC se puede medir mediante la comparación de la  $CI_{50}$  de dicho compuesto hacia las isoformas  $\theta$  o  $\alpha$  de PKC con respecto a la  $CI_{50}$  de dicho compuesto hacia las otras isoformas de PKC. En cierto ejemplo, la selectividad se puede determinar mediante el cálculo de la proporción de  $CI_{50}$  de dicho compuesto hacia las otras isoformas de PKC con respecto a la  $CI_{50}$  del compuesto hacia las isoformas  $\theta$  o  $\alpha$  de PKC. En ciertos ejemplos, los presentes compuestos presentan una selectividad hacia  $\theta$ ,  $\alpha$  o ambas de PKC frente a otra isoforma de PKC de al menos aproximadamente 2 veces, tal como de aproximadamente 3 veces a aproximadamente 300 veces, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 100 veces o de aproximadamente 5 veces a 50 veces. Los valores de  $CI_{50}$  se obtienen, por ejemplo, de acuerdo con ensayos de PKC descritos en el presente documento. Los presentes compuestos pueden mostrar un valor de  $CI_{50}$  para las isoformas  $\theta$  o  $\alpha$  de PKC de 1  $\mu$ M o inferior, tal como inferior a aproximadamente 300 nM, tal como de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 250 nM, inferior a 100 nM o incluso inferior a 10 nM en los ensayos desvelados en el presente documento.

20 Los presentes compuestos pueden mostrar una selectividad de las isoformas  $\theta$  o  $\mu$  de PKC frente a otras isoformas de PKC, así como una selectividad frente a una o más de otras proteínas quinasa, por ejemplo, frente a una o más tirosina quinasa, o frente a una o más serina/treonina quinasa que no pertenecen a la familia de CDK, por ejemplo, frente a una o más de entre las proteínas PKA, PKB, Ab1, Met, Src, Ins-it, Flt-3, JAK-2, KDR y Ret, por ejemplo, frente a una o más de las proteínas Flt-3, JAK-2, KDR y Ret.

25 Ciertas isozimas de PKC se han implicado en los mecanismos de diversos estados patológicos, incluyendo, pero no necesariamente limitándose a, los siguientes: cáncer (PKC  $\alpha$ ,  $\beta$ I,  $\beta$ II y  $\delta$ ); hipertrofia cardiaca e insuficiencia cardiaca (PKC  $\beta$ I y PKC  $\beta$ II), nocicepción (PKC  $\gamma$  y  $\epsilon$ ); isquemia incluyendo infarto de miocardio (PKC  $\epsilon$  y  $\delta$ ); respuesta inmune, particularmente la mediada por linfocitos T (PKC  $\theta$  y  $\alpha$ ); y crecimiento de fibroblastos y memoria (PKC  $\delta$  y  $\zeta$ ). El papel de PKC  $\epsilon$  también está implicado en la percepción del dolor. Los inhibidores de PKC también se pueden usar para tratar una enfermedad o un trastorno ocular que implique episodios inflamatorios y/o neovasculares.

35 Los presentes compuestos se pueden usar en el tratamiento de estados patológicos de mamíferos (especialmente, de seres humanos) caracterizados por la actividad anómala, elevada, de un isozima de PKC en un tejido en comparación con tejido sano del mismo origen. Las isozimas de PKC y los estados patológicos y/o las funciones biológicas susceptibles al tratamiento mediante la inhibición de la actividad de la isozima de PKC incluyen, pero sin limitarse necesariamente a: PKC  $\alpha$  (enfermedades celulares hiperproliferativas tales como el cáncer); PKC  $\beta$ I y PKC  $\beta$ II (hipertrofia cardiaca e insuficiencia cardiaca); PKC  $\gamma$  (tratamiento del dolor); PKC  $\delta$  (isquemia, hipoxia, por ejemplo, tal como en infarto de miocardio y apoplejía); apoptosis inducida por irradiación UV, y crecimiento anómalo de fibroblastos (por ejemplo, como puede ocurrir en la curación de heridas); PKC  $\epsilon$  (tratamiento del dolor, disfunción miocárdica); PKC  $\theta$  (enfermedades del sistema inmune, particularmente aquellas que implican respuestas mediadas por linfocitos T); y PKC  $\zeta$  (memoria y de crecimiento de fibroblastos).

#### 45 PKC $\theta$

PKC  $\theta$  se expresa predominantemente en el tejido linfoide y el músculo esquelético. PKC  $\theta$  se expresa selectivamente en los linfocitos T, y desempeña un papel en la activación de los linfocitos T maduros. Se ha demostrado que la PKC  $\theta$  está implicada en la activación de los linfocitos T mediada por el receptor de linfocitos T (TCR), pero no es esencial durante el desarrollo de los timocitos dependientes del TCR. La PKC  $\theta$ , pero no otras isoformas de PKC, se transloca al sitio de contacto celular entre los linfocitos T específicos del antígeno y las células presentadoras de antígenos (APC), donde se ubica con el TCR en el núcleo central de la activación de los linfocitos T. La PKC  $\theta$ , pero no las isoenzimas  $\alpha$ ,  $\epsilon$  o  $\zeta$ , puede activar selectivamente un gen promotor-indicador FasL y regular positivamente el ARNm o la expresión en la superficie celular de FasL endógeno. Por otro lado, PKC  $\theta$  y  $\epsilon$  pueden potenciar la supervivencia de los linfocitos T mediante la protección de las células de la apoptosis inducida por Fas, y este efecto protector está mediado por la potenciación de la fosforilación dependiente de p90Rsk del miembro de la familia de BCL-2 BAD. Por lo tanto, PKC  $\theta$  parece desempeñar un papel regulador doble en la apoptosis de los linfocitos T.

60 Los inhibidores de la PKC  $\theta$  pueden encontrar uso en el tratamiento o en la prevención de trastornos o enfermedades mediados por los linfocitos T, por ejemplo, enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, la soriasis y el lupus eritematoso, y enfermedades inflamatorias tales como asma y enfermedades inflamatorias del intestino.

La PKC  $\theta$  es una diana farmacológica para la inmunosupresión en el trasplante y en las enfermedades autoinmunes (Isakov *et al.* (2002) "Annual Review of Immunology", 20, 761-794). La publicación PCT WO2004/043386 identifica la PKC  $\theta$  como una diana para el tratamiento del rechazo de los trasplantes y la esclerosis múltiple. La PKC  $\theta$  también desempeña un papel en la enfermedad inflamatoria intestinal ("The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics" (2005), 313 (3), 962-982), en el asma (documento WO 2005062918) y en el lupus ("Current Drug Targets: Inflammation & Allergy" (2005), 4 (3), 295-298).

Además, la PKC  $\theta$  se expresa a un alto nivel en tumores del estroma gastrointestinal (Blay, P. *et al.* (2004) "Clinical Cancer Research", 10, 12, Pt. 1), y se ha sugerido que la PKC  $\theta$  es una diana molecular para el tratamiento del cáncer gastrointestinal (Wiedmann, M. *et al.* (2005) "Current Cancer Drug Targets" 5 (3), 171).

Los experimentos inducidos en ratones con PKC  $\theta$  desactivada llevaron a la conclusión de que la inactivación de PKC  $\theta$  evitó los defectos inducidos por la grasa en la señalización de la insulina y el transporte de glucosa en el músculo esquelético (Kim J. *et al.*, 2004, *The J. of Clinical Investigation* 114 (6), 823). Estos datos indican que la PKC  $\theta$  es una diana terapéutica para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y, por lo tanto, que los inhibidores de PKC  $\theta$  pueden ser útiles para el tratamiento de dicha enfermedad.

#### Quinasa Syk

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar en combinación con otro inhibidor de proteína quinasa, tal como un inhibidor de la quinasa Syk.

"Syk" o "quinasa Syk" se refiere a la proteína tirosina quinasa de bazo (citoplásmica) no receptora de 72 kDa expresada en linfocitos B y otras células hematopoyéticas. La quinasa Syk se caracteriza por dos dominios consenso de homología 2 Src (SH2) que se unen a motivos de activación basados en tirosina inmunorreceptores fosforilados ("ITAM"), un dominio "conector" y un dominio catalítico (para más información, véase Sada *et al.*, 2001, *J. Biochem.* (Tokio) 130:177-186, y también Turner *et al.*, 2000, *Immunology Today* 21:148-154 y Wong *et al.*, 2004, *Expert Opin Investig Drugs* 13(7):743-62). La quinasa Syk también es fundamental para la fosforilación por la tirosina de múltiples proteínas que regulan rutas importantes que conducen desde inmunorreceptores, tales como cascadas y desgranulación de proteínas quinasa activadas por mitógenos (MAPK) y movilización del  $\text{Ca}^{2+}$ . La quinasa Syk también desempeña un papel fundamental en la señalización de la integrina en los neutrófilos (véase, por ejemplo, Mocsai *et al.*, 2002, "Immunity" 16: 547-558). La quinasa Syk incluye quinasas de cualquier especie animal, incluyendo pero sin limitación, *homo sapiens*, simio, bovino, porcino, roedores, etc., reconocidas como pertenecientes a la familia Syk. Se incluyen específicamente isoformas, variantes de corte y empalme, variantes alélicas, mutantes, tanto de origen natural como artificial. Las secuencias de aminoácidos de dichas quinasas Syk están disponibles en el GENBANK. Los ejemplos específicos de ARNm que codifican diferentes isoformas de quinasa Syk humana se encuentran disponibles en el GENBANK N° de acceso. gij21361552[ref]<sub>NM</sub>-003177.2, gj|496899|emb|Z29630.1|HSSYKPTK[496899] y gj|15030258|gb|BC011399.1|BC011399[15030258].

#### Aplicaciones terapéuticas

Los compuestos descritos en el presente documento son útiles para tratar una enfermedad o un trastorno que esté mediado o agravado por la actividad de una PKC en un sujeto en necesidad de tratamiento. Además, los compuestos son útiles para tratar una enfermedad o un trastorno que se asocia con la activación anómala o no deseada por otra razón de los linfocitos T en un sujeto.

En el presente documento, se describen métodos de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un sujeto mediante la administración de una cantidad eficaz de uno de los presentes compuestos, incluyendo una sal o un solvato o un estereoisómero del mismo, así como de tratamiento de la inflamación. Las enfermedades inflamatorias que se contemplan para el tratamiento incluyen la inflamación aguda y crónica mediada o agravada por la actividad de PKC

En el presente documento, también se describen métodos de tratamiento de una enfermedad autoinmune en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de uno de los presentes compuestos, incluyendo una sal o un solvato o un estereoisómero del mismo, así como de tratamiento de la enfermedad autoinmune.

En el presente documento, también se describen métodos de tratamiento de una enfermedad o un trastorno ocular que implique episodios inflamatorios y/o neovasculares mediante la administración de uno de los presentes compuestos, incluyendo una sal o un solvato o un estereoisómero del mismo, en una cantidad eficaz.

Las enfermedades o afecciones de interés para el tratamiento según lo descrito en el presente documento incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, oclusión vascular debida a lesión vascular tal como angioplastia, restenosis, obesidad, síndrome X, intolerancia a la glucosa, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades del SNC tales como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedades infecciosas tales como: SIDA, choque séptico o síndrome de insuficiencia

respiratoria del adulto, lesión por isquemia/reperfusión, por ejemplo: infarto de miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, insuficiencia renal o choque hemorrágico y choque traumático, por ejemplo, lesión cerebral traumática.

Otras enfermedades o afecciones de interés para el tratamiento según lo descrito en el presente documento incluyen, pero sin limitación, enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos mediados por linfocitos T, o enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I o II y trastornos asociados con las mismas, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedades respiratorias, asma, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de enfermedades o trastornos mediados inmunológicamente, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas (tales como soriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica), enfermedades oculares inflamatorias (tales como el síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis, uveítis) enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, síndrome de Guillain-Barre y alergias.

Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden usar para prevenir o tratar o retrasar enfermedades y trastornos oculares que implican inflamación y/o neovascularización. Las enfermedades o los trastornos oculares que implican episodios inflamatorios y/o neovasculares incluyen, pero sin limitación, degeneración macular (AMD), enfermedades o trastornos oculares diabéticos, uveítis, neuritis óptica, edema ocular, angiogénesis ocular, retinopatía isquémica, neuropatía óptica isquémica anterior, neuropatía óptica y neuritis, edema macular, edema macular quístico (CME), enfermedad o trastorno de la retina, tal como desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa (RP), enfermedad de Stargart, degeneración de la retina viteliforme de Best, amaurosis congénita de Leber y otras degeneraciones hereditarias de la retina, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, miopía patológica, retinopatía del prematuro (ROP), neuropatía óptica hereditaria de Leber, trasplante de córnea o cirugía corneal refractiva, queratoconjuntivitis u ojo seco.

En general, los trastornos de proliferación celular que se pueden tratar con los compuestos descritos en el presente documento se refieren a cualquier trastorno caracterizado por una proliferación celular anómala. Estos incluyen diversos tumores y cánceres, benignos o malignos, metastásicos o no metastásicos. Las propiedades específicas de los cánceres, tales como la invasividad o metástasis de tejido, se pueden tratar usando los métodos descritos en el presente documento. Los trastornos de proliferación celular incluyen una variedad de cánceres que incluyen, entre otros, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, carcinoma escamoso de pulmón y adenocarcinoma.

El trastorno de proliferación celular tratado puede ser una neoplasia hematopoyética, que es el crecimiento anómalo de células del sistema hematopoyético. Las neoplasias hematopoyéticas pueden tener su origen en las células madre pluripotenciales, células progenitoras multipotenciales, células progenitoras comprometidas oligopotenciales, células precursoras y células diferenciadas terminalmente implicadas en la hematopoyesis. Se cree que algunas neoplasias hematológicas surgen de células madre hematopoyéticas, que tienen la capacidad de autorrenovarse. Por ejemplo, las células capaces de desarrollar subtipos específicos de leucemia mielóide aguda (LMA) sobre el trasplante muestran los marcadores de superficie celular de las células madre hematopoyéticas, lo que señala a las células madre hematopoyéticas como la fuente de las células leucémicas. Los blastocitos que no tienen un marcador celular característico de células madre hematopoyéticas parecen ser incapaces de establecer tumores sobre el trasplante (Blair *et al.*, 1997, "Blood" 89: 3104-3112). El origen de las células madre de ciertas neoplasias hematológicas también encuentra apoyo en la observación de que se pueden encontrar anomalías cromosómicas específicas asociadas con determinados tipos de leucemia en las células normales del linaje hematopoyético, así como en blastocitos leucémicas. Por ejemplo, la translocación recíproca t(9q34; 22q11) asociada con aproximadamente el 95 % de la leucemia mielógena crónica parece estar presente en las células del linaje mielóide, eritroide y linfoide, lo que sugiere que la anomalía cromosómica se origina en las células madre hematopoyéticas. Un subgrupo de células de ciertos tipos de LMC muestra el fenotipo marcador celular de células madre hematopoyéticas.

Aunque las neoplasias hematopoyéticas suelen proceder de células madre, las células progenitoras comprometidas o las células más diferenciadas terminalmente de un linaje evolutivo también pueden ser el origen de algunas leucemias. Por ejemplo, la expresión forzada de la proteína de fusión Bcr/Abl (asociada con la leucemia mielógena crónica) en células progenitoras mieloides comunes o células progenitoras de granulocitos/macrófagos produce una afección de tipo leucémica. Por otra parte, algunas anomalías cromosómicas asociadas con subtipos de leucemia no se encuentran en la población de células con un fenotipo marcador de células madre hematopoyéticas, pero sí se encuentran en una población de células que presentan marcadores de un estado más diferenciado de la vía hematopoyética (Turhan *et al.*, 1995, "Blood" 85:2154-2161). Por lo tanto, mientras que las células progenitoras comprometidas y otras células diferenciadas pueden tener solo un potencial limitado para la división celular, las células leucémicas pueden haber adquirido la capacidad de crecer reguladas de manera positiva, imitando, en algunos casos, las características de autorrenovación de las células madre hematopoyéticas (Passegue *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 2003, 100:11842-9).



La neoplasia hematopoyética tratada puede ser una neoplasia linfoide, donde las células anómalas derivan de y/o muestran el fenotipo característico de las células del linaje linfoide. Las neoplasias linfoides se pueden subdividir en neoplasias de linfocitos B, neoplasias de linfocitos T y NK, y linfoma de Hodgkin. Las neoplasias de linfocitos B se pueden subdividir además en neoplasia de linfocitos B precursores y neoplasia de linfocitos B maduros/periféricos.

5 Las neoplasias de linfocitos B ilustrativas son linfoma/leucemia linfoblástico/a de B precursores (leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B precursores), mientras que las neoplasias de linfocitos B maduros/periféricos ilustrativas son leucemia linfocítica crónica de linfocitos B/linfoma linfocítico pequeño, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de linfocitos B de la zona marginal esplénica, leucemia de células pilosas, mieloma/plasmocitoma de células plasmáticas, linfoma de linfocitos B de tipo MALT de la zona marginal

10 extranodal, linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B grande difuso, linfoma de linfocitos B grande mediastinal, linfoma de efusión primaria y linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt. Las neoplasias de linfocitos T y linfocitos Nk se subdividen además en neoplasia de linfocitos T precursores y neoplasias de linfocitos T maduros (periféricos). El ejemplo de neoplasia de linfocitos T precursores es el linfoma/leucemia linfoblástico/a de linfocitos T precursores (leucemia linfoblástica

15 aguda de linfocitos T precursores), mientras que los ejemplos de neoplasias de linfocitos T maduros (periféricos) son leucemia prolinfocítica de linfocitos T, leucemia linfocítica granular de linfocitos T, leucemia de linfocitos NK agresiva, linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto (HTLV-1), linfoma de linfocitos NK/T extranodal, tipo nasal, linfoma de linfocitos T de tipo enteropático, linfoma de linfocitos T  $\gamma$ - $\delta$  hepatoesplénico, linfoma de linfocitos T de tipo paniculitis subcutánea, micosis fungoide/síndrome de Sezary, linfoma anaplásico de células grandes, T/células nulas, tipo

20 cutáneo primario, linfoma de linfocitos T periféricos, no caracterizado de otro modo, linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, linfoma anaplásico de células grandes, T/células nulas, tipo sistémico primario. El tercer miembro de las neoplasias linfoides es el linfoma de Hodgkin, también conocido como la enfermedad de Hodgkin. El diagnóstico ilustrativo de esta clase que se puede tratar con los compuestos incluyen, entre otros, linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares y diversas formas clásicas de la enfermedad de Hodgkin, cuyos miembros

25 ilustrativos son el linfoma de Hodgkin de esclerosis nodular (grados 1 y 2), el linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, el linfoma de Hodgkin de celularidad mixta y el linfoma de Hodgkin de agotamiento de linfocitos.

La neoplasia hematopoyética tratada puede ser una neoplasia mieloides. Este grupo comprende una gran clase de trastornos de proliferación celular que implican o presentan el fenotipo característico de las células del linaje

30 mieloides. Las neoplasias mieloides se pueden subdividir en enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloides agudas. Los ejemplos de enfermedades mieloproliferativas son la leucemia mielógena crónica (por ejemplo, cromosoma de Filadelfia positivo (t(9;22)(q34;q11)), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera y trombocitemia esencial. Los ejemplos de enfermedades

35 mielodisplásicas/mieloproliferativas son leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica atípica y leucemia mielomonocítica juvenil. Los ejemplos de síndromes mielodisplásicos son anemia refractaria con sideroblastos en anillo y sin sideroblastos en anillo, citopenia refractaria (síndrome mielodisplásico) con displasia multilinaje, anemia refractaria (síndrome mielodisplásico) con exceso de blastos, síndrome 5q y síndrome mielodisplásico con t(9;12)(q22;p12) (fusión de TEL-Syk; véase, por ejemplo, Kuno *et al.*, 2001, "Blood" 97: 1050).

La composición descrita en el presente documento se puede usar para tratar leucemias mieloides agudas (LMA), que representan una amplia clase de neoplasias mieloides que tienen su propia subdivisión de trastornos. Estas

40 subdivisiones incluyen, entre otras, varias LMA con translocaciones citogenéticas recurrentes, LMA con displasia multilinaje y otra LMA no clasificadas. Los ejemplos de LMA con translocaciones citogenéticas recurrentes incluyen, entre otras, LMA con t(8;21)(q22;q22), LMA1 (CBF- $\alpha$ )/ETO, leucemia promielocítica aguda (LMA con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/RAR- $\alpha$ ), LMA con eosinófilos anómalos de la médula ósea (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X) y LMA con anomalías 11q23 (MLL). Los ejemplos de LMA con displasia multilinaje son aquellas que están asociadas con o sin el síndrome mielodisplásico anterior. Otras leucemias

50 mieloides agudas que no se clasifican dentro de ningún grupo definible incluyen LMA mínimamente diferenciada, LMA sin maduración, LMA con maduración, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia basófila aguda y panmielosis aguda con mielofibrosis.

Los trastornos de proliferación celular pueden comprender tumores mediados viralmente. Estos pueden surgir de la

55 infección de células por un virus oncogénico que tenga la capacidad de transformar una célula normal en una célula tumoral. Debido a que las tasas de infección viral superan con creces el número de incidencia real de la transformación celular, en general, la transformación mediada por virus actúa junto con otros factores celulares para generar una célula tumoral transformada. Por lo tanto, un tumor mediado por virus no requiere que el virus sea el

60 único agente causante del trastorno de proliferación celular, sino, más bien, que la infección viral o la presencia persistente del virus estén asociadas con la generación del tumor. Por lo general, los tumores en los que el agente causante es un virus normalmente tienen una expresión continua de un número limitado de genes virales y de estos oncogenes virales que, expresados como parte de la infección viral o por medio de la persistencia del virus, alteran las vías normales de expresión génica celular y de transducción de señales. Sin quedar ligados a teoría alguna, los oncogenes virales que participan en la transformación celular parecen alterar cuatro procesos celulares principales: los receptores de la superficie celular que interactúan con los factores de crecimiento y la matriz extracelular, las

65 redes de señalización transmembrana, los elementos citosólicos tales como proteínas solubles y segundos

mensajeros, y las proteínas nucleares, incluyendo las proteínas de unión al ADN y factores que funcionan directa e indirectamente en la regulación y la replicación de los genes.

5 El tumor mediado por virus que se puede tratar con el compuesto descrito puede estar asociado con cualquier virus que codifique un motivo de activación inmunoceptor basado en tirosina (ITAM) capaz de modular la actividad de Syk. Este motivo, como se ha indicado anteriormente, se refiere a un motivo de secuencia de aminoácidos conservado que funciona mediante la interacción con la activación de tirosina quinasas no receptoras. Los motivos ITAM se encuentran, entre otras, en cadenas p e y de FcεRI, la subunidad ε del receptor de linfocitos T, y la inmunoglobulina β (Igβ) e Igα del receptor de linfocitos B. Por lo general, el motivo de la secuencia canónica es Yxx (L/I)<sub>x</sub>-8Yxx(L/I), donde x representa cualquier aminoácido. En general, los restos de tirosina del motivo participan en la señalización de ITAM y son sustratos para la fosforilación realizada por la familia de quinasas Src. La forma fosforilada de ITAM funciona como sitios de interacción para SH2 (dominio de homología src), que contiene proteínas de señalización tales como quinasas Syk/ZAP-70. Además de su presencia en una variedad de moléculas celulares de la superficie celular, se han identificado secuencias de ITAM en las proteínas codificadas por virus. En vista de las descripciones del presente documento que indican la función de la quinasa Syk como un oncogén, con los compuestos inhibidores de Syk, se pueden tratar los tumores asociados con los virus que portan genes que codifican proteínas con secuencias ITAM.

20 El tumor mediado por virus que se puede tratar con los compuestos descritos en el presente documento puede estar asociado con el virus del herpes asociado con el sarcoma de Kaposi (KS), un virus linfotrópico implicado en el sarcoma de Kaposi, un tumor maligno raro que se encuentra con mayor incidencia entre la población infectada por el VIH. El virus del herpes asociado al KS codifica una proteína transmembrana denominada KI, que tiene una secuencia de tipo motivo de activación inmunoceptor basado en tirosina (ITAM). Se cree que el producto génico de KI actúa de una manera constitutiva a través de su ectodominio rico en cisteína para activar Syk y su quinasa relacionada Zap-70 (Lagunoff, M. *et al.*, 1999, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 96 (10):5704-5709). En apoyo adicional de los métodos del presente documento, los ratones transgénicos que portan el gen KI parecen aumentar la incidencia de ciertos sarcomas y linfomas en un animal infectado, lo que indica un papel para la actividad de KI en la oncogénesis (Prakash *et al.*, 2002, *J. Natl. Cancer Inst.* 94: 926-35).

30 El tumor mediado por virus puede estar asociado con el virus de Epstein Barr (EBV). El virus de Epstein Barr es un miembro de la familia *Herpesviridae* que, tras la infección primaria, se replica en las células epiteliales de la orofaringe e infecta los linfocitos B recirculantes. La infección puede conducir a la mononucleosis infecciosa aguda, también conocida como fiebre glandular. La mononucleosis infecciosa es una enfermedad linfoproliferativa benigna que se caracteriza por la inmunosupresión transitoria y una expansión de los linfocitos atípicos, la mayoría de los cuales son linfocitos T CD8+. En estos linfocitos T, el EBV establece una infección latente, pero persistente, durante la cual se expresa un conjunto selecto de genes virales. Puede persistir todo el genoma en los linfocitos proliferantes en forma de ADN episomal. La infección por EBV está asociada con el linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin y la leucemia de linfocitos T en adultos.

40 La proteína LMP2A codificada por el genoma de EBV es una proteína transmembrana que se cree que desempeña un papel en el mantenimiento de la latencia del virus EBV después de la infección. Consiste en una cola amino terminal ampliada, 12 dominios que abarcan la membrana y un dominio citoplasmático. La región amino terminal contiene el motivo ITAM, que permite la interacción de LMP2A con la quinasa Syk (Fruehling *et al.*, 1997, "Virology", 235:241-251). LMP2A parece regular la quinasa Syk en las células linfoides para potenciar la supervivencia de los linfocitos B y mantener la latencia. Dado que Syk desempeña un papel en las vías de transducción de señales que regulan otras vías de señalización tales como PI-3K, BLNK y fosfolipasa γ2, y que está implicada en la mejora de la supervivencia de las células linfoides, la activación inadecuada de Syk a través de la proteína LMP2A u otros efectores mediados por virus puede desempeñar un papel en la inducción de la linfoproliferación anómala (Caldwell *et al.*, 2000, *J Virol* 74 (19):9115; Caldwell *et al.*, 1998, *Immunity* 9: 405)).

50 El tumor mediado por virus que se puede tratar con la composición descrita en el presente documento puede estar asociado con el virus linfotrópico de linfocitos T humano (virus HTLV-1), un retrovirus de la misma clase de virus que el virus del SIDA VIH-1. El virus es trópico para los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, aunque los linfocitos T CD8<sup>+</sup> también pueden servir como un reservorio viral. La infección por HTLV-1 está asociada, entre otros, con la leucemia/el linfoma de linfocitos T en adultos (ATLL) y una serie de otros trastornos de linfocitos. Durante la infección por HTLV-1, Syk se expresa en las células infectadas, mientras que la expresión de la quinasa relacionada con Syk ZAP-70 está ausente (Weil *et al.*, 1999, *J. Virol.* 73(5):3709-17). La desregulación de una serie de quinasas, incluyendo la Syk, está implicada en la inducción mediada por HTLV-1 de la leucemia de linfocitos T en adultos.

60 El tumor mediado por virus puede estar asociado con el virus del tumor de mama (MTV). Se han encontrado secuencias de ITAM en el gen Env del virus del tumor de mama murino (MMTV), un retrovirus de tipo B identificado como un agente etiológico del cáncer de mama en ratones. Las células epiteliales de mama de ratón transfectadas con el gen Env de MMTV presentan características de un fenotipo transformado, tales como la formación de colonias en agar blando y la invasividad en los preparados de membrana basal (Katz *et al.*, 2005, *J Exp Med.* 201(3): 431-9). También hay secuencias similares al virus del tumor de mama murino en los cánceres humanos tales como el cáncer de mama y los linfomas de linfocitos T (Wang *et al.*, 2000, *Clinical Cancer Res.* 6:1273-1278), y se

correlacionan con la tumorigénesis, pues dichas secuencias no se observan en la mayoría del tejido normal de mama.

Se ha de entender que el uso de la presente composición para tratar tumores mediados por virus no se limita a los tumores asociados con los virus especificados anteriormente. Como se ha señalado, cualquier tumor asociado con un virus oncogénico en el que Syk se active como parte de su mecanismo oncogénico, implique o no secuencias de ITAM, se puede tratar usando los presentes compuestos.

#### Caracterización de las propiedades funcionales

Los siguientes son ejemplos de ensayos útiles en la caracterización de las actividades de un compuesto descrito en el presente documento.

##### A. *In vitro*

##### 1. Ensayo de proteína quinasa C

Se midió la inhibición de la actividad de PKC mediante el control de la producción de péptido fosforilado por polarización de la fluorescencia a diferentes concentraciones de inhibidor. Las reacciones se llevaron a cabo en formato de placa de 96 pocillos con un volumen total de 20  $\mu$ l que contenía HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 0,2 mM, DTT 1 mM, Brij-35 al 0,02 %, 0,1 mg/ml de fosfatidilserina, 0,02 mg/ml de dioleoil-sn-glicerol y 5  $\mu$ M de ATP y 5  $\mu$ M del sustrato peptídico. Los compuestos primero se diluyeron en serie en DMSO y luego se transfirieron a una solución que contenía las concentraciones anteriores de HEPES, MgCl<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub>, DTT y Brij-35 para producir 5 soluciones de compuesto en DMSO al 2 %, que luego se añadieron a la solución de reacción. Se iniciaron las reacciones mediante la adición de PKC a una concentración típica descrita en la siguiente tabla, y luego se dejaron incubar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Transcurrido este tiempo, se añadió una combinación de reactivos de inactivación (EDTA) y detección (trazador peptídico y anticuerpo) usando el protocolo de Invitrogen P2748 (Carlsbad, CA), un kit de ensayo de polarización de la fluorescencia de la proteína quinasa C. Tras un período de 30 minutos de incubación, se midió la cantidad de péptido fosforilado generada mediante polarización de fluorescencia (Ex = 485 nm, Em = 535 nm) usando un instrumento Tecan Polarion (Suiza).

Tabla 4

	Sustrato peptídico	SEC ID	Fuente enzimática	Concentración de enzima
PKC $\theta$	RFARKGSLRQKNV	SEC ID N° 1	Upstate Biotechnologies, Temecula, CA, cat. N° 14-444	40 ng/ml
PKC $\epsilon$	RFARKGSLRQKNV	SEC ID N° 1	Upstate Biotechnologies, Temecula, CA, cat. N° 14-518	50 ng/ml

##### 2. Ensayos anti CD3+ CD28+, de linfocitos T primarios humanos, ELISA de IL-2

*Aislamiento y cultivo de linfocitos T primarios humanos:* los linfocitos T primarios humanos se prepararon de la siguiente manera. Se extrajo sangre entera de un voluntario sano, se mezcló 1:1 con PBS, se distribuyó en capas sobre una Hypaque de Ficoll (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, Catalog N° 17-1440-03) en una proporción de sangre/PBS:Ficoll de 2:1 y se centrifugó durante 30 minutos a 4 °C a 1.750 rpm. Se recuperaron las células de la superficie de contacto entre el suero y la Ficoll, y se lavaron dos veces con 5 volúmenes de PBS. Estas células mononucleares de sangre periférica humana recién aisladas se cultivaron en medio de Yssel que contenía 40 U/ml de IL2 en un matraz previamente recubierto con 1  $\mu$ g/ml de  $\alpha$ CD3 y 5  $\mu$ g/ml de  $\alpha$ CD28 (CD3 anti-humano, BD Pharmingen Catálogo N° 555336, CD28 anti-humano, Catálogo de Beckman Coulter N° IM1376). Las células se estimularon durante 3-4 días, después se transfirieron a un matraz recién preparado y se mantuvieron en medio RPMI (RPMI 1640 con L-Glutamina; Mediatech, Inc., Herndon VA, cat. N° 10-040-CM) con FBS al 10 % y 40 U/ml de IL-2. Los linfocitos T primarios se lavaron dos veces con PBS para eliminar la IL-2.

*Estimulación de linfocitos T primarios y ELISA de IL2:* los linfocitos T primarios humanos (100.000 células por pocillo) se incubaron previamente con o sin compuesto de ensayo en medio de Yssel durante 1 hora a 37 °C. A continuación, se estimularon las células mediante su transferencia a placas de fondo redondo de 96 pocillos previamente recubiertas con 1  $\mu$ g/ml de  $\alpha$ CD3 y 5  $\mu$ g/ml de  $\alpha$ CD28. Para el ensayo con contador, las células se estimularon, en cambio, mediante la adición de 8 soluciones madre de PMA e ionomicina en Yssels (para concentraciones finales de 0,5 ng/ml de PMA e ionomicina 0,1  $\mu$ M, ambos de Calbiochem). Las células se incubaron a 37 °C durante 24 horas, antes de recoger 100  $\mu$ l de sobrenadantes para la cuantificación de la IL-2 por ELISA usando el kit de ELISA Duoset para IL-2 humana de R y D Systems, Cat. N° DY202E.

### 3. Ensayo de la proteína quinasa C

Los presentes compuestos se pueden ensayar para determinar la actividad en diferentes isoformas de PKC de acuerdo con el siguiente método. El ensayo se realiza en un blanco con placa de microtitulación de 384 pocillos de fondo transparente con superficie no adherente. La mezcla de reacción (25  $\mu$ l) contiene 1,5  $\mu$ M de un sustrato aceptor tridecapeptídico que imita la secuencia del pseudosustrato de PKC  $\alpha$  con la sustitución de Ala  $\rightarrow$  Ser,  $^{33}$ P-ATP 10  $\mu$ M, Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 10 Mm, CaCl<sub>2</sub> 0,2 mM, PKG a una concentración de proteína que varía de 25 a 400 ng/ml (dependiendo del isotipo usado), vesículas de lípidos (que contienen fosfatidilserina al 30 % molar, DAG al 5 % molar y fosfatidilcolina al 65 % molar) a una concentración final de lípidos de 0,5 mM, en tampón Tris-HCl 20 mM, pH 7,4 + BSA al 0,1 %. Se realiza la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se detiene la reacción mediante la adición de 50  $\mu$ l de mezcla de detención (EDTA 100 mM, ATP 200  $\mu$ M, Tritón X-100 al 0,1 %, 0,375 mg/pocillo de perlas de SPA recubiertas con estreptavidina en tampón fosfato salino sin Ca, Mg. Tras 10 minutos de incubación a temperatura ambiente, se centrifuga la suspensión durante 10 minutos a 300 g. Se mide la radiactividad incorporada en un contador Trilux durante 1 minuto. Se realiza la medición de la CI<sub>50</sub> de la manera habitual mediante la incubación de una dilución en serie del inhibidor a concentraciones que varían entre 1-1.000  $\mu$ M. Los valores de CI<sub>50</sub> se calculan a partir de la gráfica mediante el ajuste de la curva con el programa informático XL Fit<sup>®</sup>.

### 4. Ensayo de la proteína quinasa C $\alpha$

Se adquiere la PKC  $\alpha$  recombinante humana en Oxford Biomedical Research, y se usa en las condiciones de ensayo descritas en el apartado A.1 anterior.

### 5. Ensayo de la proteína quinasa C $\beta$ 1

Se adquiere la PKC  $\beta$ 1 recombinante humana en Oxford Biomedical Research, y se usa en las condiciones de ensayo descritas en el apartado A.1 anterior.

### 6. Ensayo de la proteína quinasa C $\delta$

Se adquiere la PKC  $\delta$  recombinante humana en Oxford Biomedical Research, y se usa en las condiciones de ensayo descritas en el apartado A.1 anterior.

### 7. Ensayo de la proteína quinasa C $\epsilon$

Se adquiere la PKC  $\epsilon$  recombinante humana en Oxford Biomedical Research, y se usa en las condiciones de ensayo descritas en el apartado A.1 anterior.

### 8. Ensayo de la proteína quinasa C $\eta$

Se adquiere la PKC  $\eta$  recombinante humana en PanVera, y se usa en las condiciones de ensayo descritas en el apartado A.1 anterior.

### 9. Ensayo de la proteína quinasa C $\theta$

La PKC  $\theta$  recombinante humana se usa en las condiciones de ensayo descritas anteriormente.

### 10. Ensayo de coestimulación de CD28

El ensayo se realiza con células Jurkat transfectadas con una construcción de gen promotor/indicador de la interleucina 2 humana según lo descrito por Baumann G *et al.*, en *Transplant. Proc.* 1992; 24:43-8, estando el gen indicador de la  $\beta$ -galactosidasa reemplazado por el gen de la luciferasa (de Wet J., *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* 1987, 7(2), 725-737). Las células se estimulan mediante anticuerpos acoplados a la fase sólida o miristato acetato de forbol (PMA) y el ionóforo ionomicina Ca<sup>++</sup> de la siguiente manera. Para la estimulación mediada por el anticuerpo, se recubren placas de microtitulación Microlite TM1 (Dynatech) con 3  $\mu$ g/ml de anticuerpos Fc de IgG de cabra anti-ratón (Jackson) en 55  $\mu$ l de solución salina tamponada con fosfato (PBS) por pocillo durante tres horas a temperatura ambiente. Se bloquean las placas tras la eliminación de los anticuerpos mediante incubación con albúmina de suero bovino (BSA) al 2 % en PBS (300  $\mu$ l por pocillo) durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras lavar tres veces con 300  $\mu$ l de PBS por pocillo, se añaden 10 ng/ml de anticuerpos contra el receptor de linfocitos T (WT31, Becton y Dickinson) y 300 ng/ml de anticuerpos anti-CD28 (15E8) en 50  $\mu$ l de BSA/PBS al 2 % como anticuerpos de estimulación, y se incuban durante la noche a 4 °C. Finalmente, se lavan las placas tres veces con 300  $\mu$ l de PBS por pocillo. Se preparan siete diluciones en serie de 1/3 de los compuestos de ensayo por duplicado en medio de ensayo (RPMI 1640/suero de ternera fetal al 10 % (FCS) que contiene 2-mercaptoetanol 50  $\mu$ M, 100 unidades/ml de penicilina y 100  $\mu$ g/ml de estreptomina) en placas separadas, se mezclan con células Jurkat

transfectadas (clon K22 290\_H23) y se incuban durante 30 minutos a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5 %. A continuación, se transfieren 100 µl de esta mezcla que contiene  $1 \times 10^5$  células a las placas de ensayo recubiertas con anticuerpo. En paralelo, se incuban 100 µl con 40 ng/ml de PMA e ionomicina 2 µM. Después de la incubación durante 5,5 horas a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5 %, se determina el nivel de luciferasa mediante la medición de la bioluminiscencia. Se centrifugan las placas durante 10 minutos a 500 g y se retira el sobrenadante con un movimiento rápido. Se añade tampón de lisis que contiene Tris-fosfato 25 mM, pH 7,8, DTT 2 mM, ácido 1,2-diaminociclohexan-*N,N,N',N'*-tetraacético 2 mM, glicerol al 10 % (v/v) y Triton X-100 al 1 % (v/v) (20 µl por pocillo). Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo agitación constante. Se evalúa la actividad de la luciferasa con un lector de la bioluminiscencia (Labsystem, Helsinki, Finlandia) tras la adición automática de 50 µl por pocillo de tampón de reacción de luciferasa que contiene Tricina 20 mM, (MgCO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Mg(OH)<sub>2</sub> x 5H<sub>2</sub>O 1,07 mM, MgSO<sub>4</sub> 2,67 mM, EDTA 0,1 mM, TDT 33,3 mM, coenzima A 270 µM, luciferina 470 µM (Chemie Brunschwig AG), ATP 530 µM, pH 7,8. El tiempo de retraso es de 0,5 segundos, el tiempo total de medición es de 1 o 2 segundos. Los valores de control bajos son las unidades de luz de las células estimuladas por anticuerpo contra el receptor de linfocitos T o por PMA, los controles altos son de células estimuladas por anticuerpo contra el receptor de linfocitos T/anti-CD28 o por PMA/ionomicina sin ninguna muestra de ensayo. Los controles bajos se sustraen de todos los valores. La inhibición obtenida en presencia de un compuesto de ensayo se calcula como el porcentaje de inhibición del control alto. A partir de las curvas de dosis-respuesta, se determina la concentración de compuestos de ensayo que resulta de una inhibición del 50 % (CI<sub>50</sub>).

#### 11. Ensayo de proliferación de médula ósea (BM)

Se incuban células de médula ósea de ratones CBA ( $2,5 \times 10^4$  células por pocillo en placas de microtitulación de cultivo tisular de fondo plano) en 100 µl de medio RPMI que contiene FCS al 10%, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina (Gibco BRL, Basilea, Suiza), 2-mercaptoetanol 50 µM (Fluke, Buchs, Suiza), medio acondicionado WEHI-3 (7,5 % v/v) y medio acondicionado L929 (3 % v/v) como fuente de factores de crecimiento y compuestos diluidos en serie. Se realizan siete etapas de dilución de 1/3 por duplicado por compuesto de ensayo. Después de cuatro días de incubación, se añade 1 µCi de <sup>3</sup>H-timidina. Tras un período de incubación de cinco horas más, se recogen las células, y se determina la <sup>3</sup>H-timidina incorporada de acuerdo con procedimientos convencionales. Los medios acondicionados se preparan de la siguiente manera. Se cultivan células WEHI-3 1 (ATCC TIB68) y células L929 (ATCC CCL 1) en medio RPMI hasta la confluencia durante 4 días y una semana, respectivamente. Se recogen las células, se vuelven a suspender en los mismos matraces de cultivo, en medio C que contiene FCS al 1 % (Schreier y Tees, 1981) para las células WEHI-3, y en medio RPMI para las células L929, y se incuban durante 2 días (WEHI-3) o una semana (L929). Se recoge el sobrenadante, se filtra a través de 0,2 µm y se almacena en alícuotas a -80 °C. Los cultivos sin compuestos de ensayo y sin sobrenadantes de WEHI-3 y L929 se usan como valores de control bajos. Los valores de control bajos se sustraen de todos los valores. Los controles altos sin ninguna muestra se toman como el 100 % de la proliferación. Se calcula el porcentaje de inhibición por las muestras, y se determinan las concentraciones necesarias para una inhibición del 50 % (valores de CI<sub>50</sub>).

#### 12. Reacción mixta de linfocitos (MLR) alogénicos

La MLR de dos vías se realiza de acuerdo con procedimientos convencionales (*J. Immunol. Methods*, 1973, 2, 279 y Meo T. *et al., Immunological Methods*, Nueva York, Academic Press, 1979, 227-39). En resumen, se incuban células de bazo de ratones CBA y BALB/c ( $1,6 \times 10^5$  células de cada cepa por pocillo en placas de microtitulación de cultivo tisular de fondo plano,  $3,2 \times 10^5$  en total) en medio RPMI que contiene FCS al 10 %, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina (Gibco BRL, Basilea, Suiza), 2-mercaptoetanol 50 µM (Fluka, Buchs, Suiza) y compuestos diluidos en serie. Se realizan siete etapas de dilución de 1/3 por duplicado por compuesto de ensayo. Después de cuatro días de incubación, se añade 1 µCi de <sup>3</sup>H-timidina. Tras un período de incubación de cinco horas más, se recogen las células, y se determina la <sup>3</sup>H-timidina incorporada de acuerdo con procedimientos convencionales. Los valores de fondo (control bajo) de la MLR son la proliferación de los linfocitos BALB/c por sí solos. Los control bajos se sustraen de todos los valores. Los controles altos sin ninguna muestra se toman como el 100 % de la proliferación. Se calcula el porcentaje de inhibición por las muestras, y se determinan las concentraciones necesarias para una inhibición del 50 % (valores de CI<sub>50</sub>).

#### B. *In vivo*

##### Modelo de trasplante de corazón

Combinación de cepas usada: Lewis (haplotipo RT<sup>1</sup>) y BN (haplotipo RT<sup>1</sup>) macho. Se anestesiaron los animales usando isoflurano por inhalación. Tras la heparinización de la rata donante a través de la vena cava inferior abdominal con desangramiento simultáneo a través de la aorta, se abre el tórax y se enfría el corazón rápidamente. Se liga la aorta y se divide en sentido distal a la primera rama, y el tronco braquiocefálico se divide en la primera bifurcación. Se liga la arteria pulmonar izquierda y se divide, y el lado derecho se divide, pero se deja abierto. El resto de vasos se disecan sueltos, se ligan y se dividen, y el corazón del donante se retira a solución salina helada.

Se prepara el receptor mediante la disección y el pinzamiento de la aorta abdominal infra-renal y la vena cava. Se implanta el injerto con anastomosis de extremo a lado, usando sutura monofilamento 1010, entre el tronco braquiocefálico del donante y la aorta del receptor, y la arteria pulmonar derecha del donante a la vena cava del receptor. Se retiran las pinzas, se ata el injerto retroabdominalmente, se lava el contenido abdominal con solución salina tibia, y se cierra el animal y se deja que se recupere bajo una lámpara de calor. Se monitoriza la supervivencia del injerto mediante la palpación diaria del corazón del donante a través de la pared abdominal para comprobar que late. El rechazo se considera completo cuando el corazón deja de latir. La supervivencia del injerto se monitoriza en los animales tratados con los compuestos.

#### 10 *Modelo de injerto contra hospedador*

Se inyectan por vía subcutánea células del bazo ( $2 \times 10^7$ ) de ratas Wistar/F en la pata trasera derecha de ratas híbridas (Wistar/F x Fischer 344)Fi. La almohadilla de la pata izquierda se deja sin tratar. Los animales son tratados con los compuestos de ensayo en 4 días consecutivos (0-3). Al séptimo día, se retiran los ganglios linfáticos poplíteos, y se determinan las diferencias de peso entre dos ganglios linfáticos correspondientes. Los resultados se expresan como la inhibición de la ampliación de los ganglios linfáticos (dada en porcentaje) comparando las diferencias de peso de los ganglios linfáticos de los grupos experimentales con la diferencia de peso entre los ganglios linfáticos correspondientes de un grupo de animales dejado sin tratamiento con un compuesto de ensayo. En ciertos casos, el compuesto de ensayo es un inhibidor de PKC selectivo. Por ejemplo, los compuestos desvelados que son particularmente útiles para el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el hospedador y los trastornos relacionados son los inhibidores selectivos de PKC  $\alpha$  y  $\theta$ .

#### Aplicaciones en investigación

Dado que los presentes compuestos pueden inhibir una actividad de PKC, dichos compuestos también son útiles como herramientas de investigación. La presente divulgación también proporciona un método para el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato o un estereoisómero del mismo, como una herramienta de investigación para estudiar un sistema o una muestra biológica, o para descubrir nuevos compuestos químicos que puedan inhibir una actividad de PKC.

En el presente documento, se describe un método de estudio de un sistema biológico o de una muestra biológica que se sabe que comprende PKC, método que comprende: (a) poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato o un estereoisómero del mismo; y (b) determinar los efectos inhibidores causados por el compuesto en la muestra biológica.

Se puede emplear cualquier muestra biológica adecuada que tenga PKC en dichos estudios, que se pueden realizar *in vitro* o *in vivo*. Las muestras biológicas representativas adecuadas para dichos estudios incluyen, pero sin limitación, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejido, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos, etc.), y similares, siendo los mamíferos de particular interés.

Cuando se usan como una herramienta de investigación, por lo general, se pone en contacto una muestra biológica que comprende PKC con una cantidad inhibidora de la actividad de PKC de uno de los presentes compuestos. Tras exponer la muestra biológica al compuesto, se determinan los efectos de la inhibición de una actividad de PKC usando procedimientos y equipos convencionales tales como los ensayos desvelados en el presente documento. La exposición engloba poner en contacto la muestra biológica con el compuesto o la administración del compuesto a un sujeto. La etapa de determinación puede implicar la medición de una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede implicar hacer una observación (un análisis cualitativo). La medición de una respuesta implica, por ejemplo, la determinación de los efectos del compuesto en la muestra biológica usando procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de unión a un radioligando y la medición de los cambios mediados por un ligando en ensayos funcionales. Los resultados del ensayo se pueden usar para determinar el nivel de actividad, así como la cantidad de compuesto necesaria para lograr el resultado deseado, es decir, una cantidad inhibidora de la actividad de PKC.

Además, los presentes compuestos se pueden usar como herramientas de investigación para la evaluación de otros compuestos químicos y, por lo tanto, también son útiles en ensayos de selección para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tengan una actividad de inhibición de PKC. De esta manera, los presentes compuestos se pueden usar como patrón en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con los presentes compuestos para identificar aquellos compuestos de ensayo que tengan actividad aproximadamente igual o superior, si los hay. Por ejemplo, los datos de  $CI_{50}$  para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se comparan con los datos de  $CI_{50}$  para uno de los presentes compuestos con el fin de identificar aquellos compuestos de ensayo que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo, los compuestos de ensayo que tienen una  $CI_{50}$  aproximadamente igual o superior a uno de los presentes compuestos, si los hubiera.

En el presente documento, se describen tanto la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) como el análisis de los datos de los ensayos para identificar los compuestos de ensayo de interés. Por

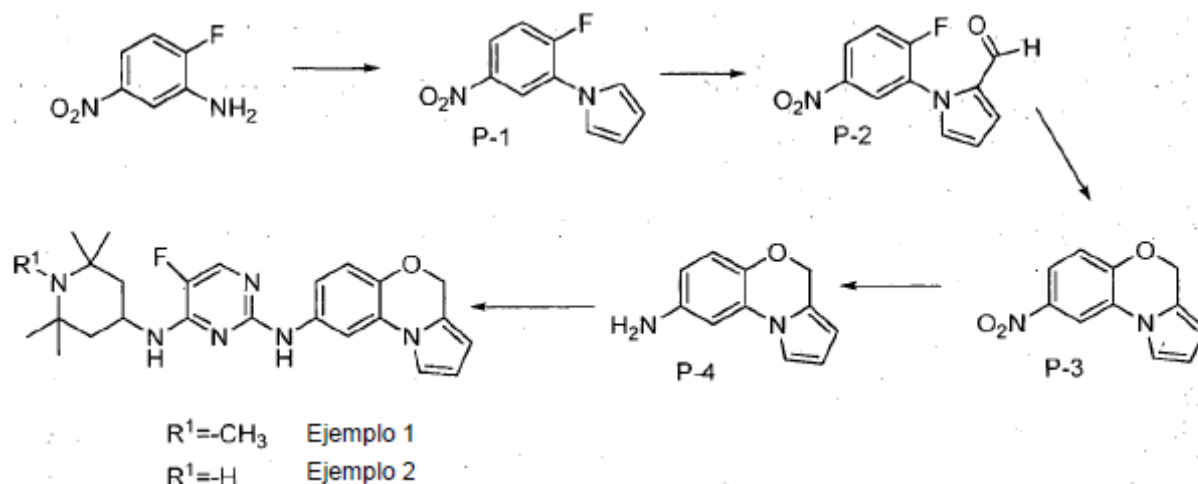
lo tanto, un compuesto de ensayo se puede evaluar en un ensayo biológico, mediante un método que comprende las etapas de: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con uno de los presentes compuestos para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se realiza bien antes, después o simultáneamente a la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los ensayos que se pueden usar para la generación de los datos comparativos se desvelan en el presente documento, tales como los ensayos de PKC.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos habituales en la materia una divulgación y descripción completas de cómo hacer y usar las composiciones descritas en el presente documento.

Se han hecho esfuerzos para garantizar la exactitud con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se han de asumir algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso; el peso molecular es peso molecular medio en peso; la temperatura está en grados centígrados; y la presión es la atmosférica o próxima a la atmosférica. Se pueden usar las abreviaturas convencionales.

#### Ejemplos 1 y 2



#### Preparación 1

##### Síntesis de 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-1H-pirrol (P-1)

Se extrajo 5-nitro-2-fluoroanilina (7,0 g, 44,8 mmol) en ácido acético (60 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se trató con 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (6,3 ml, 49,8 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 110 °C durante 4 horas. El análisis de TLC indicó la conversión completa del material de partida en producto tras 4 horas. Por lo tanto, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de decantación y se dividió ( $CH_2Cl_2/H_2O$ ). Se lavó la fase orgánica con  $H_2O$  (3 x 50 ml), salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó al vacío, dando un residuo marrón claro. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos  $\rightarrow$  EtOAc/hexanos 1:9), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (7,2 g, 78 %).

RMN de  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ , 300 MHz) 8,34 (dd, 1H), 8,16-8,20 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,27 (d, 2H), 6,32 (d, 2H) ppm; MS (ES) 207 (M+H).

#### Preparación 2

##### Síntesis de 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-1H-pirrol-2-carbaldehído (P-2)

Se combinaron DMF anhidra (0,82 ml, 10,67 mmol) y  $POCl_3$  (0,96 ml, 10,67 mmol) a 0 °C en un matraz de fondo redondo de 50 ml. Se calentó la suspensión hasta la temperatura ambiente y se trató con 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-1H-pirrol (2,0 g, 9,7 mmol) en forma de una solución de color amarillo claro en DMF anhidra (8 ml). Se agitó la mezcla resultante vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 horas. El análisis de TLC de la mezcla tras 5 horas mostró la conversión completa del material inicial en el producto. Se transfirió la mezcla de reacción a un embudo de decantación y se dividió ( $EtOAc/H_2O$ ). Se lavó la fase orgánica con  $H_2O$  (3 x 50 ml), salmuera (3 x 50 ml), se secó

sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío, dando un residuo marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos → EtOAc/hexanos 1:1), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,2 g, 54 %).

5 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,53 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,54 (t, 1H); MS (ES) 235 (M+H).

#### Preparación 3

10 Síntesis de 8-nitro-4*H*-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazina (P-3)

15 Se suspendió 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (3,95 g, 16,9 mmol) en etanol (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se trató con borohidruro de sodio (767 mg, 20,3 mmol, 1,2 equiv.). Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de decantación y se dividió (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O). Se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (3 x 50 ml), salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío, dando un residuo de color amarillo claro. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos → EtOAc/hexanos 1:9) , proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (2,5 g, 68 %).

20 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,53 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,35 (t, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,33 (s, 2H); MS (ES) 217 (M+H).

#### Preparación 4

25 Síntesis de 4*H*-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-8-amina (P-4)

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 7,21 (t, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 6,23 (t, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,88 (s, 2H); MS (ES) 187 (M+H).

30 Ejemplo 1

Síntesis de N2-(4*H*-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 1-4)

35 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,88 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,18-7,19 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,23-6,28 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,35-4,40 (m, 1H), 1,78 (d, 2H), 1,35 (t, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,17 (s, 6H); MS (ES) 437 (M+H).

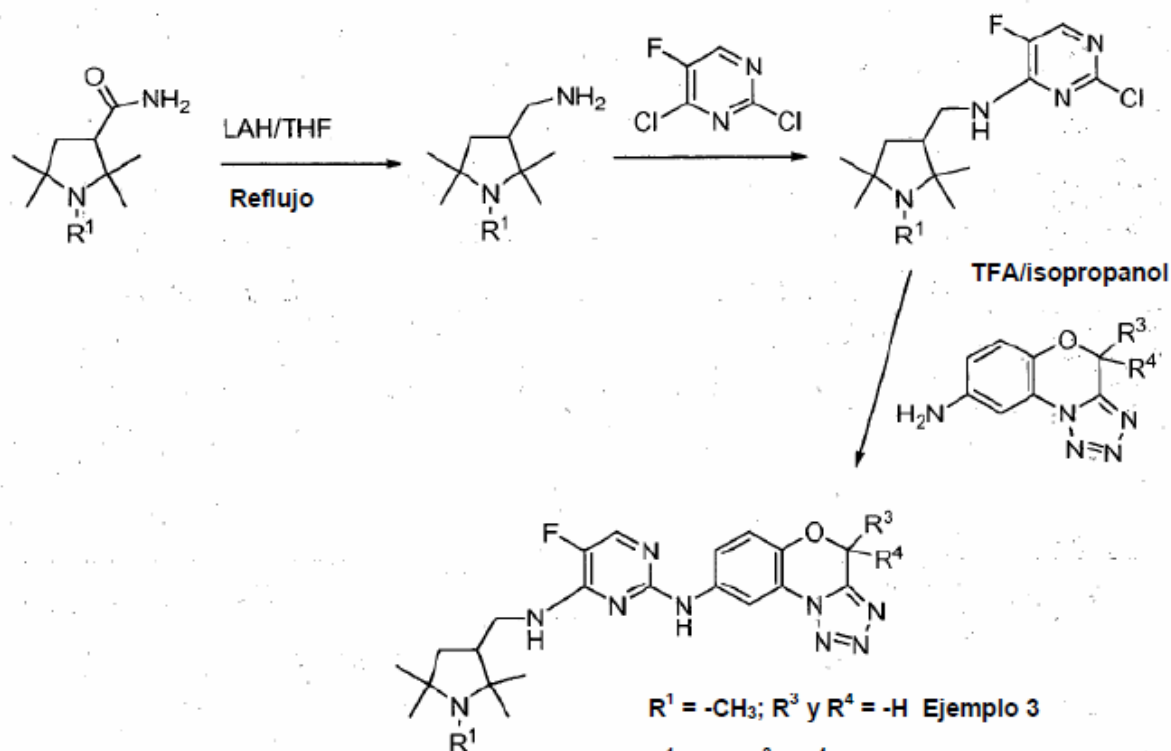
40 Ejemplo 2

Datos espectrales para N2-(4*H*-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 1-3)

45 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,83 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (d, 1H); 6,86 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,31-4,33 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,67 (dd, 2H), 1,43 (t, 2H), 1,05 (s, 6H), 0,97 (s, 6H); MS (ES) 451 (M+H).



Ejemplos 3-6



$R^1 = -CH_3$ ;  $R^3$  y  $R^4 = -H$  Ejemplo 3

$R^1 = -H$ ;  $R^3$  y  $R^4 = -H$  Ejemplo 4

$R^1 = -CH_3$ ;  $R^3$  y  $R^4 = -CH_3$  Ejemplo 5

$R^1 = -H$ ;  $R^3$  y  $R^4 = -CH_3$  Ejemplo 6

Ejemplo 3

5 Síntesis de N2-(4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-((1,2,2,5,5-pentametilpirrolidin-3-il)metil)pirimidin-2,4-diamina

10 RMN de  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) 9,36 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,48 (s, a, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,77 (s, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,45 (t, 1H), 1,20 (dd, 2H), 1,05 (s, 6H), 0,92 (s, 3H), 0,80 (s, 3H) ppm; MS (ES) 454,52 (M+H).

Ejemplo 4

15 Síntesis de N2-(4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-((2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)metil)pirimidin-2,4-diamina

20 RMN de  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) 9,39 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (s, a, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,48 (m, a, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,30 (dd, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H) ppm; MS (ES) 440,49 (M+H).

Ejemplo 5

25 Síntesis de N2-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-((1,2,2,5,5-pentametilpirrolidin-3-il)metil)pirimidin-2,4-diamina

30 RMN de  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) 9,32 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (s, a, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,72 (s, 6H), 1,42 (t, 1H), 1,04 (m, 1H), 1,00 (s, 6H), 0,92 (s, 3H), 0,80 (s, 3H) ppm; MS (ES) 482,57 (M+H).

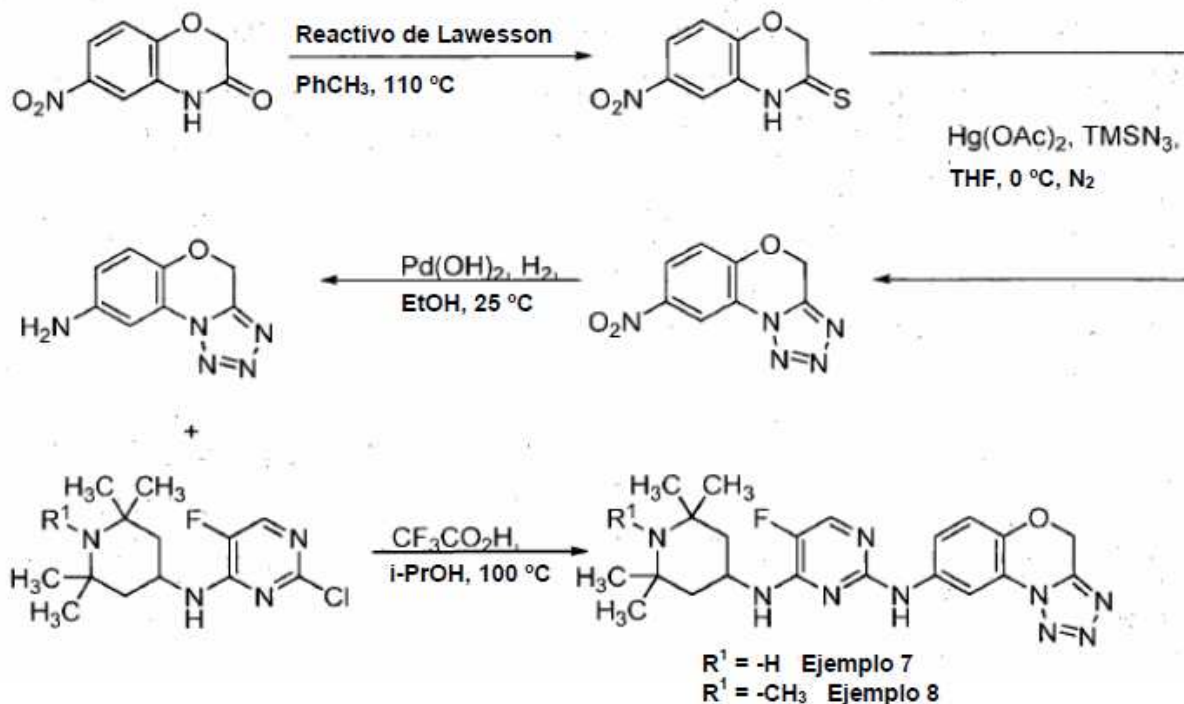
Ejemplo 6

Síntesis de N2-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-((2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)metil)pirimidin-2,4-diamina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) 9,34 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (s, a, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,70-1,75 (m, 7H), 1,56 (t, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (s, 3H) ppm; MS (ES) 468,54 (M+H).

5 Ejemplos 7-8

Los Compuestos 1-1 y 1-2 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema:



10 Ejemplo 7

Síntesis de N2-(4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 1-1)

15 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) 8,65 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,81 (sa, 1H), 7,76 (sa, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 2,05-1,85 (d, 2H), 1,65-1,51 (t, 2H), 1,42 (d, 12H) ppm; MS (ES) 440 (M+H).

Ejemplo 8

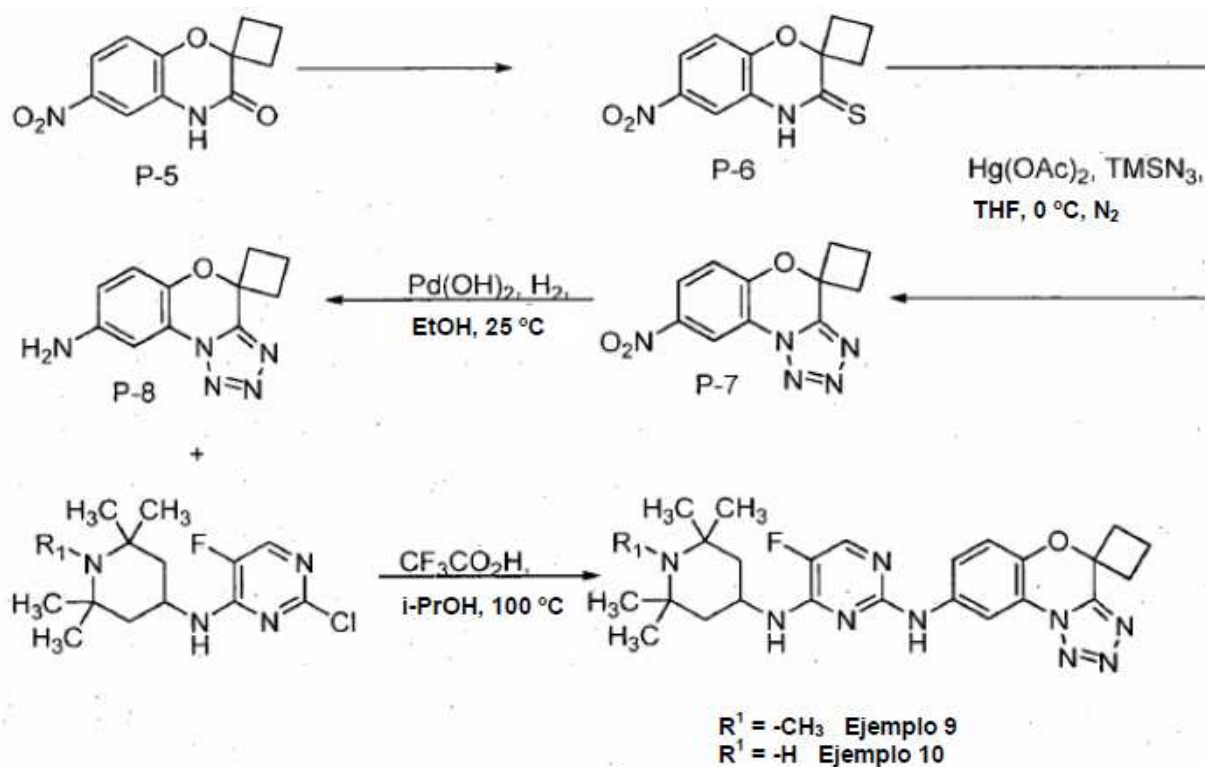
20 Síntesis de N2-(4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 1-2)

25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) 9,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11-2,05 (d, 2H), 1,85-1,71 (t, 2H), 1,35 (d, 12H) ppm; MS (ES) 454 (M+H).

Los Compuestos 1-7 y 1-8 se prepararon de una manera similar a los Compuestos 1-1 y 1-2 ilustrados anteriormente.

Ejemplos 9 y 10

30 El presente ejemplo describe la síntesis de los Compuestos 1-11 y 1-12. La síntesis es análoga a la expuesta en los Ejemplos 7 y 8. El siguiente esquema representa la síntesis usada para estos compuestos.



Preparación 5

- 5 Síntesis de 2,1-espiro-butan-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (P-5)

RMN de  $^1H$  (DMSO, 300 MHz) 11,0 (s, 1H), 8,4-8,1 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,21-7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,54 (sa (2H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H) ppm; MS (ES) 235,23 (M+H).

- 10 Preparación 6

Síntesis de 2,1-espiro-butan-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-tiona (P-6)

15 RMN de  $^1H$  (DMSO, 300 MHz) 7,95-7,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,29-7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,4-2,3 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H) ppm; MS (ES) 251,23 (M+H).

Preparación 7

Síntesis de 2,1-espiro-butan-8-nitro-4H-tetrazolo[5,1-c][1,4]benzoxazina (P-7)

20 RMN de  $^1H$  (DMSO, 300 MHz) 8,57 (s, 1H), 8,29-8,26 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,5-7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,78-2,73 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 2,1-2,05 (m, 2H) ppm; MS (ES) 260,27 (M+H).

Preparación 8

Síntesis de 8-amino-2,1-espiro-butan-4H-tetrazolo[5,1-c][1,4]benzoxazina (P-8)

30 RMN de  $^1H$  (DMSO, 300 MHz) 7,09 (s, 1H), 7,0-6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,59-6,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,61-2,55 (m, 4H), 2,02-1,96 (m, 2H) ppm; MS (ES) 230,24 (M+H)

Ejemplo 9

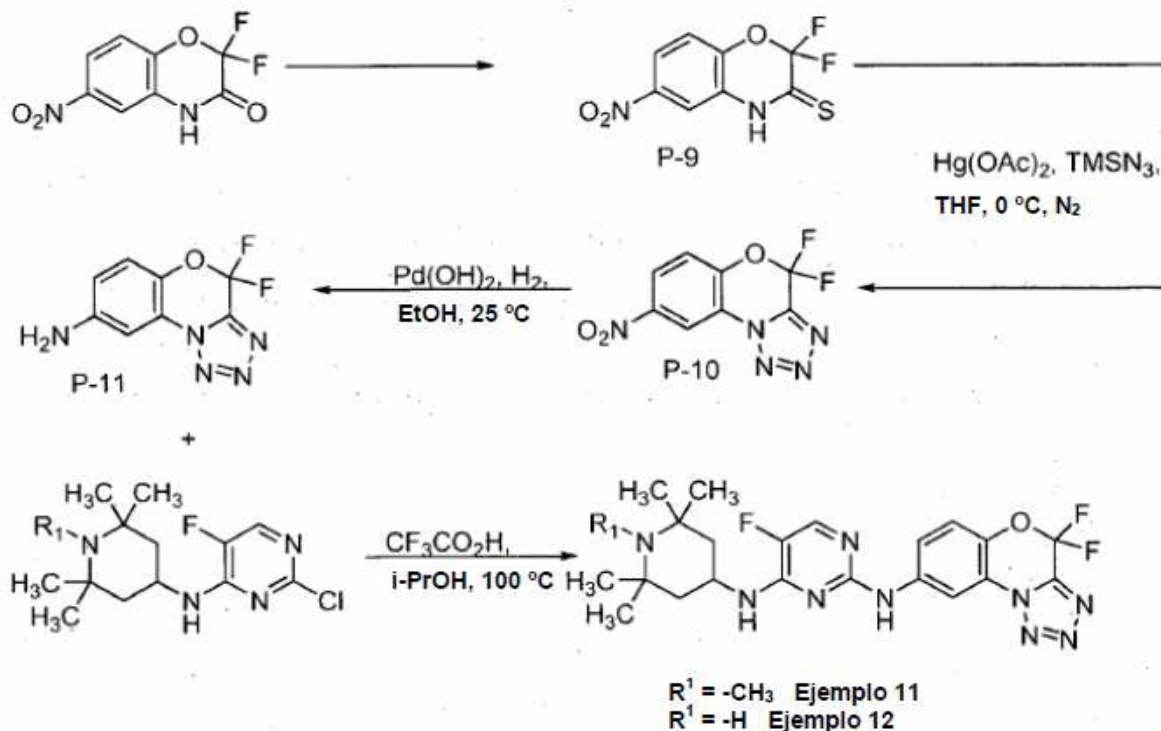
Síntesis de N2-{2,1-espiro-butan-4H-tetrazolo[5,1-c][1,4]benzoxazin-8-il}-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidindiamina (Compuesto 1-12)

35 RMN de  $^1H$  (DMSO, 300 MHz) 9,25 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88-7,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,77-7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23-7,2 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,1 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,36 (sa, 1H), 2,66-2,61 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,7-1,67 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,47-1,39 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 1,04 (s, 6H), 0,97 (s, 6H) ppm; MS (ES) 495,58 (M+H).

Ejemplo 10

Síntesis de N2-{2,1-espiro-butan-4H-tetrazolo[5,1-c][1,4]benzoxazin-8-il}-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidindiamina (Compuesto 1-13)

5 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 M Hz) 9,25 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88-7,86 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,76-7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23-7,2 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13-7,1 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,38 (sa, 1H), 2,65-2,6 (t, J = 7,5, 4H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,71-1,68 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,19-1,14 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,1 (s, 6H), 1,01 (s, 6H) ppm; MS (ES) 480,50 (M+H)

10 Ejemplos 11-12

## Preparación 9

15 Síntesis de 2,2-difluoro-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-tione (P-9)

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 M Hz) 8,1-8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,05-8,04 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,63-7,6 (d, J = 9,0 Hz, 1H)ppm; MS (ES) 247,18 (M+H)

## 20 Preparación 10

Síntesis de 4,4-difluoro-8-nitro-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazina (P-10)

25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 M Hz) 8,82 (s, 1H), 8,49-8,46 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,95-7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H)ppm; MS (ES) 256,12 (M+H)

## Preparación 11

30 Síntesis de 4,4-difluoro-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-amina (P-11)

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 M Hz) 7,3-7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,75-6,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,7 (s, 2H)ppm; MS (ES) 226,19 (M+H)

35 Ejemplo 11

Síntesis de N2-(4,4-difluoro-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina

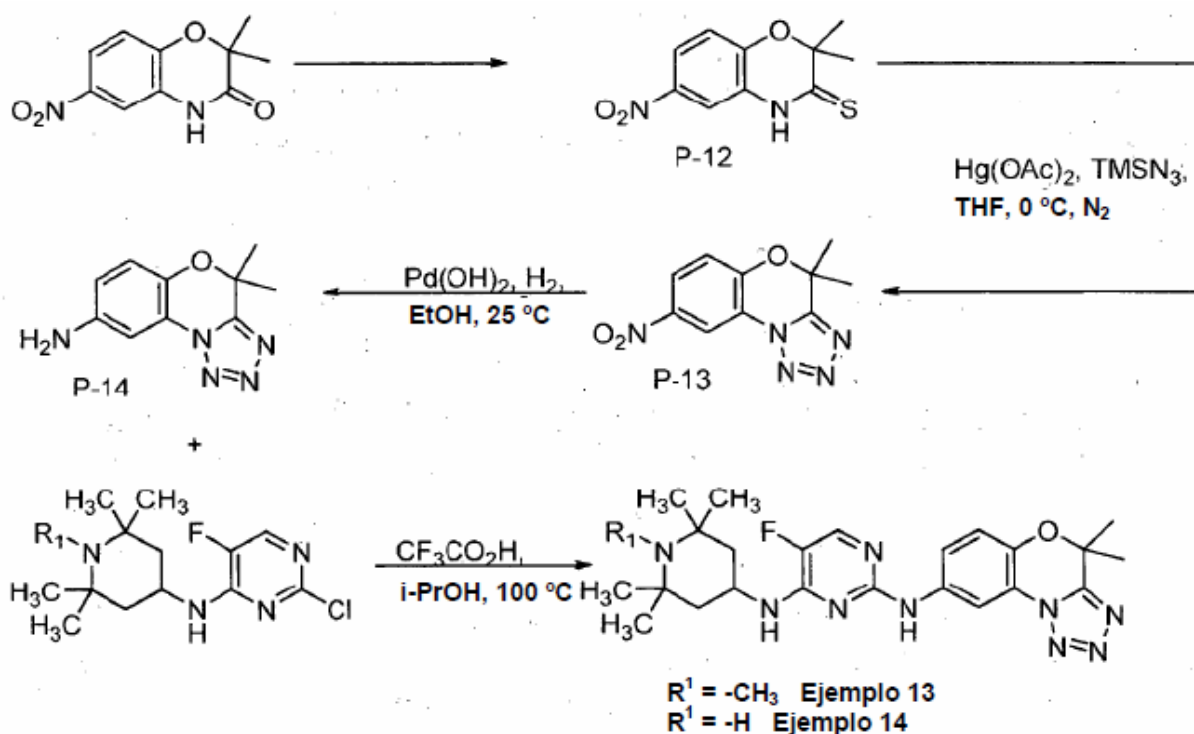
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 M Hz) 9,45 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,47-7,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31-7,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,36 (sa, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,73-1,69 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,51-1,43 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 1,07 (s, 6H), 1,03 (s, 6H)ppm; MS (ES) 490,07 (M+H)

5 Ejemplo 12

Síntesis de N2-(4,4-difluoro-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina

10 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 M Hz) 9,47 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,49-7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42-7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,46 (sa, 1H), 1,82-1,76 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,38-1,3 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,16 (s, 6H)ppm; MS (ES) 476,10 (M+H)

15 Ejemplos 13-14



Preparación 12

Síntesis de 2,2-dimetil-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-3(4H)-tiona (P-12)

20 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 M Hz) 7,95-7,92 (m, 2H), 7,19-7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,59 (s, 6H) ppm; MS (ES) 239,20 (M+H).

Preparación 13

Síntesis de 4,4-dimetil-8-nitro-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazina (P-13)

25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 M Hz) 8,6 (s, 1H), 8,3-8,27 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,83 (s, 6H)ppm; MS (ES) 248,22 (M+H).

Preparación 14

Síntesis de 4,4-dimetil-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-amina (P-14)

35 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 M Hz) 7,1 (s, 1H), 6,94-6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,59-6,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 1,67 (s, 6H)ppm; MS (ES) 218,28 (M+H).

Ejemplo 13

Síntesis de N2-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina

5 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO, 300 M Hz) 9,25 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,88-7,86 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,74-7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,21-7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08-7,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,35 (sa, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,72-1,67 (m, 8H), 1,47-1,39 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 1,04 (s, 6H), 0,95 (s, 6H) ppm; MS (ES) 482,34 (M+H).

10 Ejemplo 14

Síntesis de N2-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina

15 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO, 300 M Hz) 9,25 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,88-7,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,74-7,7 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,25-7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08-7,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,39 (sa, 1H), 1,71 (sa, 8H), 1,23-1,14 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 1,11 (s, 6H), 1,04 (s, 6H) ppm; MS (ES) 468,10 (M+H).

20 Ejemplo 15

Ensayos de los compuestos ilustrativos

25 Se ensayaron varios de los presentes compuestos de acuerdo con los procedimientos del apartado "Caracterización de las propiedades funcionales". La actividad de la quinasa PKC se midió usando el procedimiento del apartado A.1 (Ensayo de la proteína quinasa C) con la isoforma apropiada. El ensayo de células enteras se efectuó de acuerdo con el procedimiento del apartado A.2 (ELISA de IL-2, linfocitos T humanos primarios, Ensayos anti-CD3+ CD28+). En la Tabla 5 que figura a continuación, se enumeran los datos de los ensayos para ciertos compuestos de las Tablas 1 y 2, en la que "A" indica una CI<sub>50</sub> en el ensayo indicado de menos de 0,25 μM; "B" es de 0,25 a 0,5 μM; "C" es de 0,5 a 1 μM; y "D" es de 1 μM a 5 μM. Las entradas en blanco indican que no se determinó la CI<sub>50</sub>.

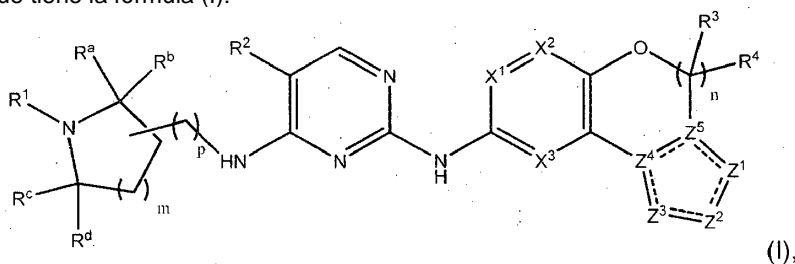
30

Tabla 5

Compuesto	Ensayo de células enteras	PKC-α	PKC-β	PKC-δ	PKC-ε	PKC-θ
1-1	A	A	A	A	A	A
1-2	A	A	A	A	A	A
1-3	D					
1-4	D					
1-5	C	A	A	A	A	A
1-6	B	A	A	A	A	A
1-7	A	A	A	A	A	A
1-8	A	A	A	A	A	A
1-9	C					
1-10	A					
1-11	A	A	A	A	A	A
1-12	A	A	A	A	A	A
1-17	A	A	A	A	A	A
1-18	A	A	A	A	A	A
2-1	A	A	A	A	A	A
2-2	A	A	A	A	A	A
2-7	A	A	A	A	A	A
2-8	B	A	B	A	A	A
2-13	A	A	A	A	A	A
2-14	A	A	A	A	A	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



(I),

5 en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1b</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1c</sup>; en la que cada uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo o fenil-alquilo; R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno y alquilo;

10 m es un número entero de uno a cinco;

p es un número entero de cero a seis;

R<sup>2</sup> se selecciona entre hidróxido, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, nitro y trihalometilo;

bien: X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son CR<sup>5</sup>;

o: uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> es N y el resto son CR<sup>5</sup>;

15 R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, para cada aparición, se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, hidroxilo y nitro;

n es un número entero de uno a tres;

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> se seleccionan entre CR<sup>6</sup>R<sup>6a</sup>, N, O y S;

20 Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan entre N, C y CR<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo;

R<sup>6a</sup> se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo o está ausente para satisfacer los requisitos de valencia; y las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;

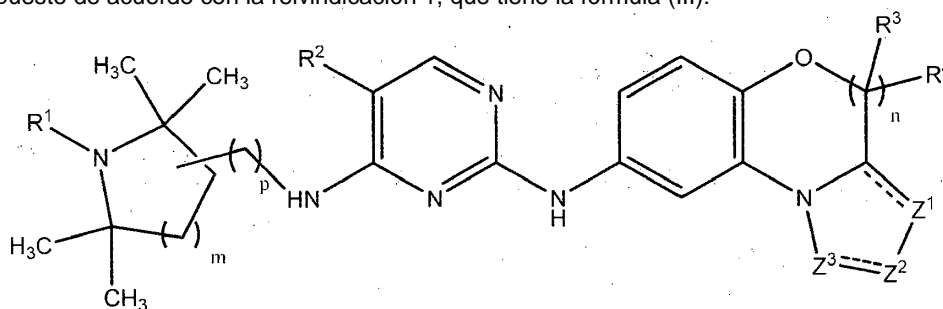
25 o una sal o un estereoisómero del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son CH.

30 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> es N y el resto son CH.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (III):



(III),

35 en la que:

R<sup>1</sup>, m, p, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son como se han definido en la reivindicación 1;

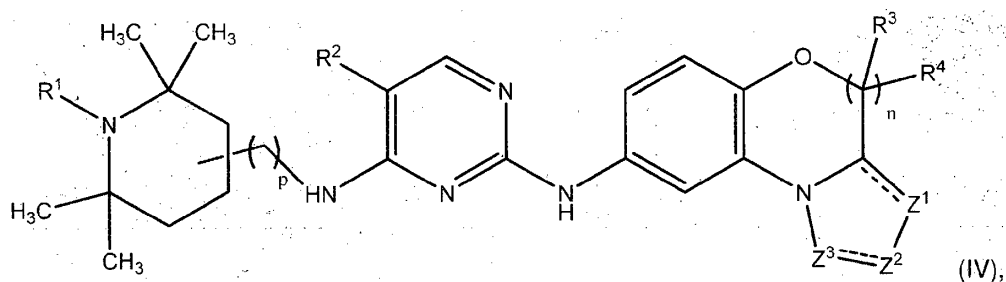
Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> se seleccionan entre CR<sup>6</sup>, N, O y S;

40 R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo; y

las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;

o una sal o un estereoisómero del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (IV):



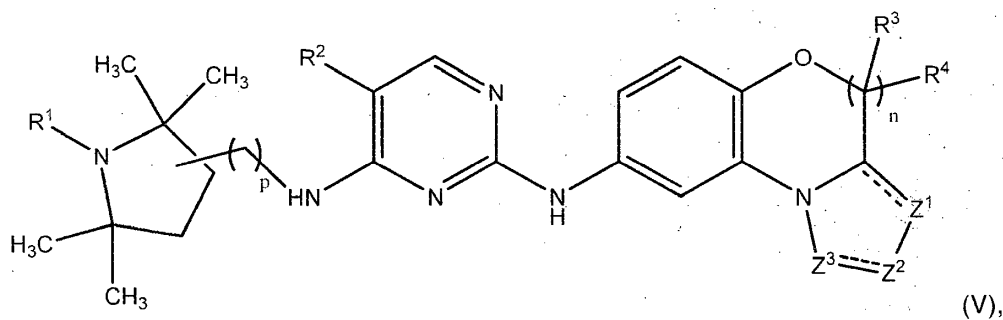
en la que:

- 5  $R^1$ ,  $p$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  son como se han definido en la reivindicación 1;  
 $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre  $CR^6$ , N, O y S;  
 $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo; y  
 las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;

o una sal o un estereoisómero del mismo.

10

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (V):



en la que:

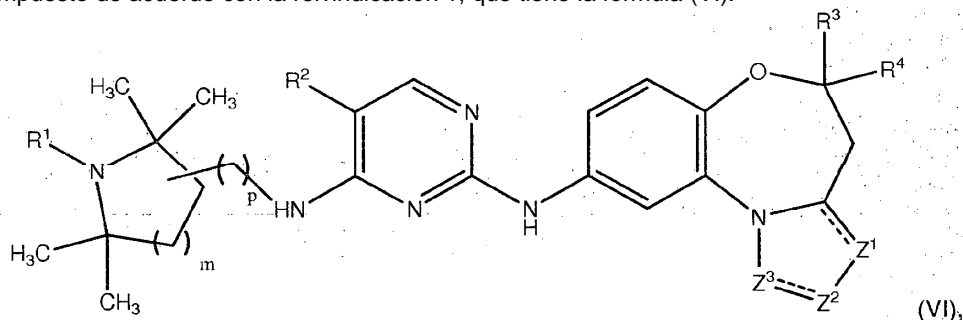
15

- $R^1$ ,  $p$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  son como se han definido en la reivindicación 1;  
 $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre  $CR^6$ , N, O y S;  
 $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo; y  
 las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;

20

o una sal o un estereoisómero del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (VI):



25

en la que:

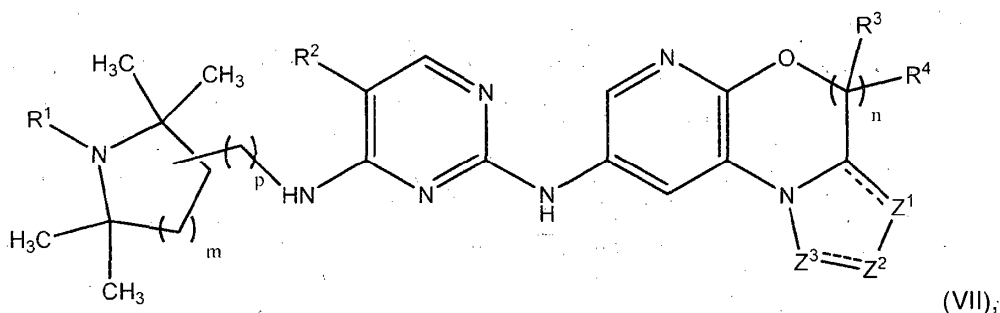
- $R^1$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido en la reivindicación 1;  
 $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre  $CR^6$ , N, O y S;  
 $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo; y  
 las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;

30

o una sal o un estereoisómero del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (VII):

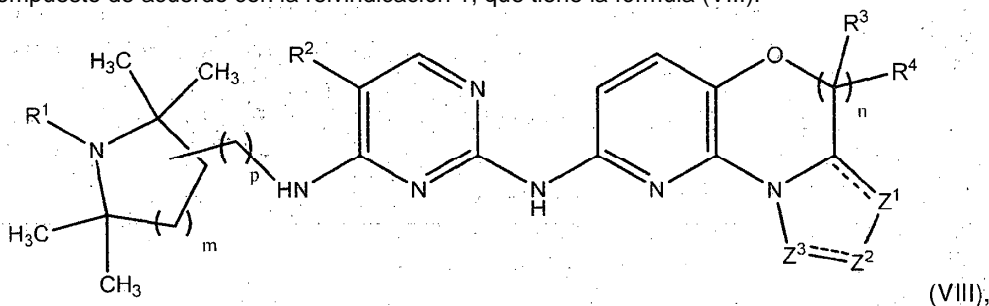




en la que:

- 5  $R^1$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  son como se han definido en la reivindicación 1;  
 $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre  $CR^6$ , N, O y S;  
 $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo; y  
las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;  
o una sal o un estereoisómero del mismo.

- 10 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (VIII):



en la que:

- 15  $R^1$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  son como se han definido en la reivindicación 1;  
 $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre  $CR^6$ , N, O y S;  
 $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo; y  
las líneas discontinuas representan un enlace simple o un enlace doble;  
o una sal o un estereoisómero del mismo.

- 20 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo.
- 25 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que  $R^2$  es halógeno.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que  $R^3$  y  $R^4$ , para cada aparición, se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo y halógeno.
- 30 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  se seleccionan entre CH y N.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que  
bien  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  son cada uno N; o  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  son cada uno CH.
- 35 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende además un compuesto inhibidor de la quinasa Syk.
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en el tratamiento de un ser humano o un animal.
- 45 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, para su uso en el tratamiento de:

una enfermedad inflamatoria;  
 una enfermedad autoinmune;  
 una enfermedad o un trastorno ocular que implique episodios inflamatorios y/o neovasculares;  
 5 aterosclerosis, oclusión vascular debida a lesión vascular, angioplastia, restenosis, obesidad, síndrome X,  
 intolerancia a la glucosa, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad  
 pulmonar obstructiva crónica, una enfermedad del SNC, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica,  
 10 cáncer, enfermedad infecciosa, SIDA, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, lesión por  
 isquemia/reperfusión, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, insuficiencia renal, choque  
 hemorrágico, choque traumático, lesión cerebral por traumatismo;  
 15 enfermedad o trastorno inflamatorio agudo o crónico mediado por linfocitos T, o enfermedad autoinmune, artritis  
 reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia  
 gravis, diabetes de tipo I o II, o un trastorno asociado con las mismas, rechazo a transplantes, enfermedad del  
 injerto contra el hospedador, enfermedades respiratorias, asma, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática  
 20 inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, una manifestación cutánea de una enfermedad o de un trastorno  
 mediado por el sistema inmune, una enfermedad cutánea inflamatoria o hiperproliferativa, soriasis, dermatitis  
 atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto, otra dermatitis eczematosa, dermatitis  
 seborreica, enfermedades oculares inflamatorias, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis, uveitis,  
 enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de Guillain-Barre, una  
 25 alergia;  
 un trastorno de proliferación celular;  
 una neoplasia hematopoyética;  
 una neoplasia linfoide;  
 una neoplasia de los linfocitos T;  
 leucemia linfoblástica T;  
 30 una neoplasia de linfocitos B;  
 leucemia linfoblástica B;  
 linfoma de Burkitt;  
 una neoplasia mieloide;  
 una enfermedad mieloproliferativa;  
 35 leucemia mielógena crónica (LMC);  
 una enfermedad mielodisplásica;  
 leucemia mielomonocítica crónica;  
 síndrome mielodisplásico; o  
 leucemia mieloide aguda.

20. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de:

una enfermedad inflamatoria;  
 40 una enfermedad autoinmune;  
 una enfermedad o un trastorno ocular que implique episodios inflamatorios y/o neovasculares;  
 aterosclerosis, oclusión vascular debida a lesión vascular, angioplastia, restenosis, obesidad, síndrome X,  
 intolerancia a la glucosa, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad  
 45 pulmonar obstructiva crónica, una enfermedad del SNC, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica,  
 cáncer, enfermedad infecciosa, SIDA, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, lesión por  
 isquemia/reperfusión, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, insuficiencia renal, choque  
 hemorrágico, choque traumático, lesión cerebral por traumatismo;  
 enfermedad o trastorno inflamatorio agudo o crónico mediado por linfocitos T, o enfermedad autoinmune, artritis  
 50 reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia  
 gravis, diabetes de tipo I o II, o un trastorno asociado con las mismas, rechazo a transplantes, enfermedad del  
 injerto contra el hospedador, enfermedades respiratorias, asma, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática  
 inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, una manifestación cutánea de una enfermedad o de un trastorno  
 55 mediado por el sistema inmune, una enfermedad cutánea inflamatoria o hiperproliferativa, soriasis, dermatitis  
 atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto, otra dermatitis eczematosa, dermatitis  
 seborreica, enfermedades oculares inflamatorias, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis, uveitis,  
 enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de Guillain-Barre, una  
 alergia;  
 un trastorno de proliferación celular;  
 60 una neoplasia hematopoyética;  
 una neoplasia linfoide;  
 una neoplasia de los linfocitos T;  
 leucemia linfoblástica T;  
 una neoplasia de linfocitos B;  
 leucemia linfoblástica B;  
 65 linfoma de Burkitt;  
 una neoplasia mieloide;

- 5 una enfermedad mieloproliferativa;  
leucemia mielógena crónica (LMC);  
una enfermedad mielodisplásica;  
leucemia mielomonocítica crónica;  
síndrome mielodisplásico; o  
leucemia mieloide aguda.