

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 422**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04	(2006.01)	A61P 31/12	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
A61P 35/02	(2006.01)		
A61K 31/519	(2006.01)		
A61P 25/06	(2006.01)		
A61P 37/02	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 37/06	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2008 E 08849455 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2215094**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos que contienen N**

30 Prioridad:

15.11.2007 US 988357 P

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

22.03.2016

73 Titular/es:

**YM BIOSCIENCES AUSTRALIA PTY LTD (100.0%)
2nd Floor- 499 St. Kilda Road
Melbourne VIC 3004, AU**

72 Inventor/es:

**BOURKE, DAVID GERARD;
BURNS, CHRISTOPHER JOHN;
CUZZUPE, ANTHONY NICHOLAS;
FEUTRILL, JOHN THOMAS;
KLING, MARCEL ROBERT y
NERO, TRACY LEAH**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 564 422 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos que contienen N

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos que contienen N que son inhibidores de proteínacinasas, incluyendo las cinasas JAK. En particular, los compuestos son selectivos para las cinasas JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 y combinaciones de las mismas tales como JAK1 y JAK2. Los inhibidores de cinasas pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas a cinasas tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias incluyendo los trasplantes de órganos; enfermedades hiperproliferativas, incluyendo el cáncer y las enfermedades mieloproliferativas; enfermedades virales; enfermedades metabólicas y enfermedades vasculares.

15 **Antecedentes de la invención**

Las JAK son cinasas que fosforilan un grupo de proteínas denominadas Transductores de Señales y Activadores de Transcripción o STAT. Cuando están fosforiladas, las STAT se dimerizan, se translocan al núcleo y activan la expresión de genes que conducen a, entre otras cosas, la proliferación celular tal como la proliferación de las células endoteliales y de las células musculares lisas y causan la hipertrofia de los miocitos cardíacos.

Una revisión de la bibliografía sobre JAK/STAT ofrece un fuerte apoyo a la hipótesis de que esta vía es importante para el reclutamiento y la puesta en orden de la respuesta inmunitaria del hospedador a las agresiones ambientales, tales como la infección viral y bacteriana. La información acumulada a partir de experimentos de atenuación génica ha subrayado la importancia de los miembros de la familia JAK para la señalización intracelular desencadenada por varias citocinas reguladoras inmunitarias importantes. Las posibilidades terapéuticas que provienen de la inhibición de la vía JAK/STAT están, por tanto, en el ámbito de la modulación inmunitaria, y así es probable que sean fármacos prometedores para el tratamiento de una gama de patologías en este área. Además, los inhibidores de las JAK podrían usarse para enfermedades inmunológicas e inflamatorias, incluyendo los trasplantes de órganos, el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), así como enfermedades autoinmunes tales como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la esclerodermia, la vasculitis autoinmune, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la diabetes de tipo I y los trastornos tiroideos autoinmunes.

El papel central que desempeña la familia JAK de proteína-tirosina-cinasas en la regulación dependiente de citocinas tanto de la proliferación como de la función final de varios tipos celulares importantes, indica que los agentes capaces de inhibir las cinasas JAK son útiles en la prevención y el tratamiento quimioterápico de patologías dependientes de estas enzimas. Los inhibidores potentes y específicos de cada uno de los cuatro miembros de la familia JAK conocidos actualmente proporcionarán un medio para inhibir la acción de las citocinas que conducen a enfermedades inmunológicas e inflamatorias, tales como las tratadas anteriormente. Adicionalmente, está indicado el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como el cáncer, incluyendo el mieloma múltiple; el cáncer de próstata, de mama y de pulmón; el cáncer gástrico; el linfoma de Hodgkin; la leucemia linfocítica crónica de linfocitos B; el melanoma metastásico; el glioma y el hepatoma, mediante los inhibidores de JAK. Además está indicado el uso de inhibidores de las cinasas JAK para el tratamiento de enfermedades virales y enfermedades metabólicas.

Los inhibidores potentes de la JAK2, además de lo anterior, también serán útiles en enfermedades vasculares tales como la hipertensión, la hipertrofia, la isquemia cardíaca, la insuficiencia cardíaca (incluyendo la insuficiencia cardíaca sistólica y la insuficiencia cardíaca diastólica), la migraña y los trastornos cerebrovasculares relacionados, el ictus, el fenómeno de Raynaud, el síndrome POEMS, la angina de Prinzmetal, la vasculitis, tal como la arteritis de Takayasu y la granulomatosis de Wegener, la arteriopatía periférica, la cardiopatía y la hipertensión arterial pulmonar. Los inhibidores de la JAK2 también serán útiles en los trastornos mieloproliferativos (TMP) tales como la policitemia vera (PV).

Los inhibidores potentes y específicos tanto de la JAK1 y como de la JAK2 serán útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo el mieloma múltiple; el cáncer de próstata, de mama y de pulmón; el linfoma de Hodgkin; la leucemia linfocítica crónica de linfocitos B; el melanoma metastásico; el mieloma múltiple; el cáncer gástrico; el glioma y el hepatoma.

Los inhibidores potentes y específicos de la JAK3 serán útiles como agentes inmunosupresores para, entre otros, los trasplantes de órganos y las enfermedades inmunológicas e inflamatorias tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como para enfermedades autoinmunes tales como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la esclerodermia, la vasculitis autoinmune, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la diabetes de tipo I y las complicaciones de la diabetes, las enfermedades metabólicas y otras indicaciones en las que la inmunosupresión puede ser deseable. Además los inhibidores específicos de la JAK3 pueden encontrar una aplicación para los tratamientos terapéuticos para enfermedades proliferativas tales como la leucemia y el linfoma en las que la JAK3 está hiperactivada.

Aunque los otros miembros de la familia JAK son expresados esencialmente por todos los tejidos, la expresión de la JAK3 parece estar limitada a las células hematopoyéticas. Esto es coherente con su papel esencial en la señalización a través de los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 por asociación no covalente de la JAK3 con la cadena gamma común a estos receptores de cadenas múltiples. Los hombres que padecen inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X (XSCID, del inglés *X-linked severe combined immunodeficiency*) tienen defectos en el gen de la cadena gamma común de los receptores de citocinas (gamma c) que codifica un componente compartido esencial de los receptores de la interleucina-2 (IL-2), IL-4, IL -7, IL-9 e IL-15. Un síndrome XSCID en el que se han identificado pacientes con niveles gravemente reducidos de la proteína JAK3 o con la proteína mutada, sugiere que el bloqueo de la señalización a través de la vía de la JAK3 debería dar como resultado la inmunosupresión. Estudios de atenuación génica en ratones han sugerido que la JAK3 no solo desempeña un papel fundamental en la maduración de los linfocitos B y T, sino que la JAK3 es constitutivamente necesaria para mantener la función de los linfocitos T. Estos estudios de mutación humana y de ratón tomados junto con las pruebas bioquímicas de la implicación de la JAK3 en los acontecimientos de señalización corriente abajo del receptor de IL-2 e IL-4, sugieren que la modulación de la actividad inmunitaria a través de la inhibición de la JAK3 podría resultar útil en el tratamiento de los trastornos proliferativos de los linfocitos T y de los linfocitos B tales como el rechazo de trasplantes y las enfermedades autoinmunes.

La inmunomodulación prolongada a través de la inhibición de la señalización de la JAK3 debería tener un gran potencial terapéutico para enfermedades crónicas, siempre que la inhibición de la JAK3 se consiga selectivamente y no vaya acompañada de la inhibición de otros procesos de señalización dependientes de cinasas. En particular, el alto grado de identidad de secuencia que tienen en común los miembros de la familia de cinasas JAK plantea la posibilidad de que un compuesto que inhibe a la JAK3 también inhibiría a otros miembros de la familia con consecuencias perjudiciales a largo plazo. Por ejemplo, es probable que la inhibición prolongada de la JAK2 conduzca a la eritropenia y a la trombocitopenia, ya que los receptores tanto para la eritropoyetina como para la trombopoyetina usan solamente la JAK2 para la transmisión intracelular de señales.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para actuar de forma selectiva sobre otras cinasas de relevancia terapéutica, tales como las cinasas Aurora. La familia Aurora de serina/treonina-proteína-cinasas es fundamental para la regulación adecuada de la mitosis. Los mamíferos expresan tres parálogos de cinasas Aurora y al menos dos cinasas Aurora (Aurora A y B) se sobreexpresan habitualmente en tumores humanos incluyendo el cáncer de mama, pulmón, colon, ovario y páncreas. El gen Aurora A se amplifica en muchos tumores, lo que indica que la sobreexpresión de Aurora A puede conferir una ventaja selectiva para el crecimiento de estos tumores. También se ha informado que la sobreexpresión de Aurora B produce multinuclearidad e induce la metástasis agresiva, lo que sugiere que la sobreexpresión de la cinasa Aurora B tiene múltiples funciones en el desarrollo del cáncer. La experiencia clínica reciente y las posteriores aprobaciones de inhibidores de cinasas tales como el imatinib, el gefitinib y el erlotinib ilustran que esta clase de enzimas será útil para el desarrollo de fármacos antineoplásicos. Se ha identificado a la propia Aurora A como una diana farmacológica particularmente atractiva a través de las observaciones de que puede actuar como un oncogén y transformar las células cuando se expresa de forma ectópica. Se ha demostrado que VX-680, un potente inhibidor de las cinasas Aurora A y B, suprime el crecimiento tumoral *in vivo*. Estos hallazgos ponen de manifiesto la conveniencia de identificar inhibidores de cinasas Aurora para su uso en el tratamiento del cáncer.

Otras cinasas que pueden ser dianas terapéuticas útiles incluyen la CK2, TBK1, NEK9, LCK, ACK1, la cinasa p38, FAK, CAK, CDK1, 2 y 4, GSK-3 β , Abl, PDGF-R, PLK1, PLK2, PLK3, PYK2, c-Kit, NPM-ALK, Flt-3, c-Met, KDR, EGFR, TIE-2, VEGFR-1, VEGFR-3, c-SRC, LCK, HCK, LYN, FYN y YES.

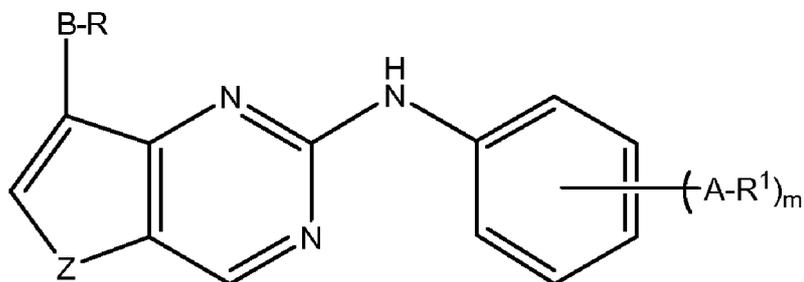
Aunque la inhibición de diversos tipos de proteína-cinasas, dirigida a una gama de patologías, es claramente beneficiosa, se ha demostrado hasta la fecha que la identificación de un compuesto que sea selectivo para una proteína-cinasa de interés y que tenga buenas propiedades "similares a las de los fármacos" tales como la alta biodisponibilidad oral, es una meta difícil. Además, está bien establecido que la previsibilidad de la inhibición, o de la selectividad, en el desarrollo de inhibidores de cinasas es bastante baja, independientemente del nivel de similitud de secuencia entre las enzimas a las que se dirigen.

Los desafíos en el desarrollo de inhibidores de la JAK1, JAK2, JAK3 o de inhibidores de la TYK2 o combinaciones de los mismos y de inhibidores de cinasas aurora terapéuticamente adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas a cinasas tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias, incluyendo los trasplantes de órganos; enfermedades hiperproliferativas, incluyendo el cáncer y las enfermedades mieloproliferativas; enfermedades virales; enfermedades metabólicas y enfermedades vasculares, incluyen el diseño de un compuesto con una especificidad adecuada que también tenga buenas propiedades de similitud con los fármacos.

Existe, por tanto, una continua necesidad de diseñar y/o identificar compuestos que inhiban específicamente la familia de cinasas JAK y la aurora, y particularmente compuestos que puedan inhibir preferentemente una o más de las cinasas JAK respecto de las otras cinasas JAK. Existe una necesidad de dichos compuestos para el tratamiento de una gama de patologías.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula I



I

5

en la que

Z es NR² o S;

10 A y B independientemente están ausentes o son un alquileo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir en el que uno o más átomos de carbono pueden estar opcionalmente reemplazados por O, CO, NR², NR²CO, CONR², NR²SO₂, SO₂NR², S y/o S(O)_n;

15 R¹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, OH, halógeno, CN, NO₂, NR²R³, SO₂R³, SO₂NR²R³, CF₃, OCF₃, NR²SO₂R³, CO₂R³, COSR³, CSR³, COR³, NR², CSR³, NR²CSR³, CONR²R³, NR²COR³, NR²CONR²R³, SO₃R³, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂;

20 R se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, OH, halógeno, CN, NO₂, CO₂R³, CONR²R³, NR²COR³, SO₃R³, cicloalquilo C₃₋₈, arilo y heterociclilo que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂, cada uno de los cuales puede estar sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, OH, OCF₃, halógeno, CN, NO₂, NR²R³, SO₂R³, SO₂NR²R³, NR²SO₂R³, CO₂R³, COR³, NR²COR³, R²NHCO₂R³, CONR²R³, NR²CONR²R³ y heterociclilo sustituido o sin sustituir que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂;

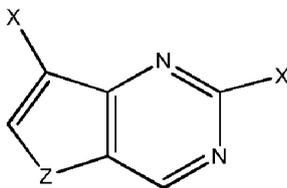
25 R² y R³ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, CN, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂; y

30 m es de 1 a 3;

sales y/o estereoisómeros del mismo. También se desvelan isómeros y/o profármacos del mismo

En un segundo aspecto, se proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I definido anteriormente, que comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula II

35



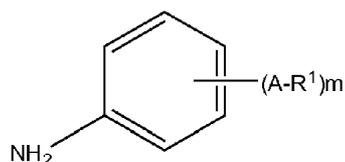
Fórmula II

en la que

40 Z es como se ha definido en la fórmula I anteriormente; y

X es un grupo saliente

con R como se ha definido en la fórmula I anteriormente y un compuesto de fórmula III



Fórmula III

en la que A, R¹ y m son como se han definido en la fórmula I anteriormente.

5 Los compuestos de fórmula I son inhibidores de cinasas, preferentemente inhibidores de las JAK, más preferentemente inhibidores de la JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de una enfermedad asociada a cinasas, preferentemente una enfermedad asociada a cinasas JAK o a cinasas aurora tal como enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas incluyendo las enfermedades mieloproliferativas; enfermedades vasculares; enfermedades virales y enfermedades metabólicas.

10 En un tercer aspecto, se proporciona un inhibidor de cinasas que comprende el compuesto de fórmula I definido anteriormente.

15 También se proporciona el uso del compuesto de fórmula I definido anteriormente como un inhibidor de cinasas.

Se proporciona además el compuesto de fórmula I definido anteriormente para su uso como un inhibidor de cinasas.

Los compuestos de fórmula I actúan preferentemente como inhibidores selectivos de la JAK2, inhibidores selectivos de la JAK3 o inhibidores selectivos de la JAK1 y JAK2.

20 El compuesto de fórmula I también pueden administrarse en forma de una composición farmacéutica junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 En un cuarto aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I definido anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

30 El compuesto de fórmula I puede estar contenido dentro o unido a un implante, tal como un estent liberador de fármacos. Por ejemplo, cuando el compuesto se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), el compuesto puede estar contenido dentro o unido a un estent en la arteria pulmonar, que puede actuar localmente, o liberarse del estent en la circulación pulmonar, donde la compuesto ejerce su actividad terapéutica en la vasculatura pulmonar.

35 En un quinto aspecto, se proporciona un implante que comprende el compuesto de fórmula I definido anteriormente.

40 En un sexto aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica definida anteriormente para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad asociada a cinasas tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias, incluyendo los trasplantes de órganos; enfermedades hiperproliferativas, incluyendo el cáncer y las enfermedades mieloproliferativas; enfermedades virales; enfermedades metabólicas y enfermedades vasculares, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica definida anteriormente a un sujeto que lo necesite.

45 También se proporciona el uso del compuesto de fórmula I o de una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada a cinasas tal como enfermedades inmunológicas e inflamatorias incluyendo los trasplantes de órganos; enfermedades hiperproliferativas como el cáncer y las enfermedades mieloproliferativas; enfermedades virales; enfermedades metabólicas y las enfermedades vasculares.

50 Se proporciona además un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad asociada a cinasas tal como enfermedades inmunológicas e inflamatorias, incluyendo los trasplantes de órganos; enfermedades hiperproliferativas, incluyendo el cáncer y las enfermedades mieloproliferativas; enfermedades virales; enfermedades metabólicas y enfermedades vasculares.

55 Se proporciona además el compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica definida anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a cinasas tal como enfermedades inmunológicas e inflamatorias,

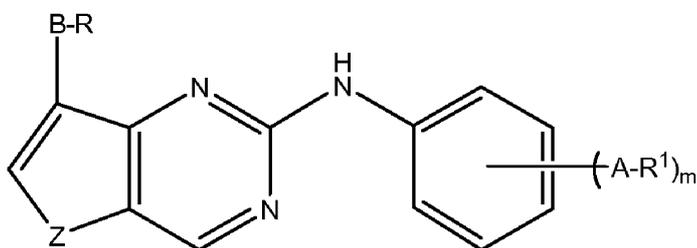
incluyendo los trasplantes de órganos; enfermedades hiperproliferativas, incluyendo el cáncer y las enfermedades mieloproliferativas; enfermedades virales; enfermedades metabólicas y enfermedades vasculares.

5 En un séptimo aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula I definido anteriormente para su uso en un método para inhibir una cinasa en una célula que comprende poner en contacto la célula con el compuesto de fórmula I definido anteriormente.

Descripción detallada

10 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I que inhiben cinasas, en particular las cinasas JAK, tales como las cinasas JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 o las cinasas Aurora y son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a cinasas tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias, incluyendo los trasplantes de órganos; enfermedades hiperproliferativas, incluyendo el cáncer y las enfermedades mieloproliferativas; enfermedades virales; enfermedades metabólicas y enfermedades vasculares.

15 La presente invención se refiere además a sales y/o estereoisómeros de un compuesto de fórmula I; en el presente documento se desvelan isómeros y/o profármacos de un compuesto de fórmula I:



Ib

20 en la que

Z es NR^2 o S;

25 A y B independientemente están ausentes o son un alquileo C_{1-6} sustituido o sin sustituir en el que uno o más átomos de carbono pueden estar opcionalmente reemplazados por O, CO, NR^2 , NR^2CO , CONR, NR^2SO_2 , SO_2NR^2 , S y/o $\text{S}(\text{O})_n$;

30 R^1 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alcoxi C_{1-6} sustituido o sin sustituir, OH, halógeno, CN, NO_2 , NR^2R^3 , SO_2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, CF_3 , OCF_3 , $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$, CO_2R^3 , COSR^3 , CSR^3 , COR^3 , NR^2 , CSR^3 , NR^2CSR^3 , CONR^2R^3 , NR^2COR^3 , $\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^3$, SO_3R^3 , cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO_2 ;

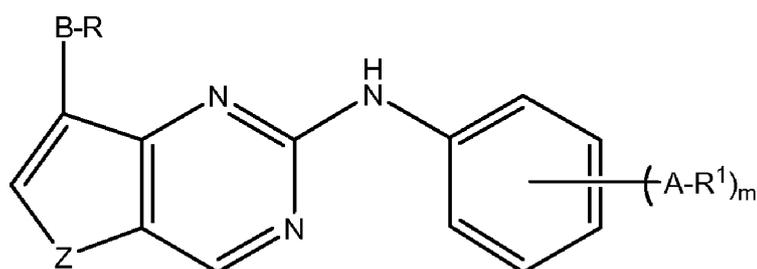
35 R se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alcoxi C_{1-6} sustituido o sin sustituir, OH, halógeno, CN, NO_2 , CO_2R^3 , CONR^2R^3 , NR^2COR^3 , SO_3R^3 , cicloalquilo C_{3-8} , arilo y heterociclilo que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO_2 , cada uno de los cuales puede estar sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alcoxi C_{1-6} sustituido o sin sustituir, OH, OCF_3 , halógeno, CN, NO_2 , NR^2R^3 , SO_2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$, CO_2R^3 , COR^3 , NR^2COR^3 , $\text{R}^2\text{NHCO}_2\text{R}^3$, CONR^2R^3 , $\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^3$ y heterociclilo sustituido o sin sustituir que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO_2 ;

40 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alcoxi C_{1-6} sustituido o sin sustituir, CN, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO_2 ; y

45 m es de 1 a 3;

sales y/o estereoisómeros del mismo. También se desvelan isómeros y/o profármacos del mismo

Una realización preferida es el compuesto de fórmula I



Ib

en la que Z, A, B, R, R¹ y m son como se han definido anteriormente.

5 A preferentemente está ausente, es alquileo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir o alcoxi C₁₋₆ divalente sustituido o sin sustituir;

B preferentemente está ausente o es S;

R se selecciona preferentemente independientemente entre H, halógeno, CO₂R³, CONR²R³, cicloalquilo C₃₋₈, arilo de 5 o 6 miembros y heterociclos de 5 a 9 miembros que tienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂, cada uno de los cuales puede estar sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, heterociclos sustituidos o sin sustituir de 5 a 8 miembros con hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂, R²OH, R²NHCO₂R³, OCF₃, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, OH, NR²R³, SO₂NR²R³, NR²SO₂R³, NR²COR³, CONR²R³, NR²CONR²R³, COR³, CO₂R³ y/o SO₂R³ en los que R² y R³ son como se han definido anteriormente.

15 Un arilo sustituido o sin sustituir de 5 o 6 miembros preferido para R es fenilo sin sustituir o sustituido con al menos uno de NR²R³, NR²COR³, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, heterociclos sustituidos o sin sustituir de 5 a 8 miembros que tienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂, SO₂NR²R³, NR²CONR²R³, NR²SO₂R³, R²OH, R²NHCO₂R³, OCF₃, CONR²R³ o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir.

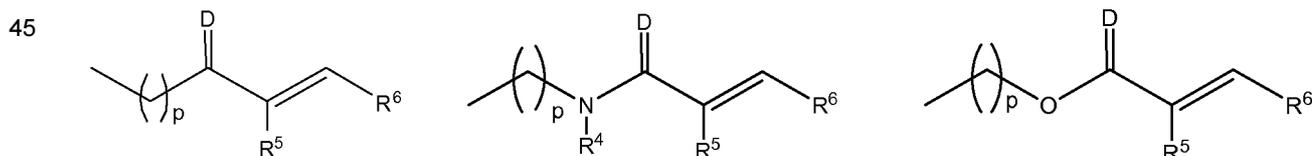
20 Son heterociclos sustituidos o sin sustituir de 5 a 9 miembros que tienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂ preferidos para R, heterociclos saturados o insaturados de 5 a 9 miembros que tienen de 1 a 2 átomos de N tales como pirazolilo, piridinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo y pirimidinilo o heterociclos saturados o insaturados de 5 a 9 miembros que tienen de 1 a 2 átomos de O tales como benzoxadiazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con al menos uno de alcoxi C₁₋₆, CO₂R³ o NR²R³.

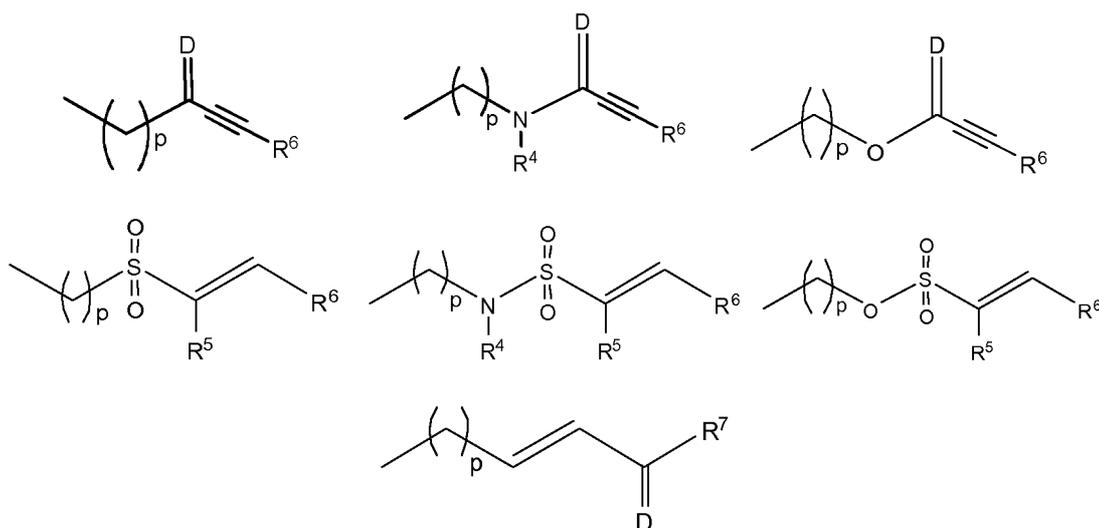
R¹ se selecciona preferentemente independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, OH, halógeno, NO₂, NR²R³, NR²COR³, CO₂R³, SO₂R³, NR²SO₂R³, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir de 5 o 6 miembros y heterociclo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂.

35 Son heterociclos sustituidos o sin sustituir de 5 a 8 miembros que tienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂ preferidos para R¹, heterociclos saturados o insaturados de 5 o 6 miembros que tienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, tales como morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, NR²-piperazina, 4-hidroxi piperidina, 3-hidroxi pirrolidina, 3-hidroxi pirrol, piperidina y pirrolidina.

40 Cuando los compuestos de fórmula I inhiben cinasas JAK3, uno de A-R¹ y un sustituyente de R se selecciona preferentemente entre grupos que pueden reaccionar reversible o irreversiblemente con un resto tiol tal como los grupos tiol del resto Cys963 de la JAK3. Los ejemplos de dichos grupos incluyen los aceptores de Michael.

Son aceptores de Michael compuestos de carbonilo o tiocarbonilo α,β-insaturados y se muestran a continuación ejemplos seleccionados.





5

en la que

D es O o N;

10 R⁴ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir, alquilo C₁₋₄NR⁸R⁹, alquilo C₁₋₄OR⁸, arilo sustituido o sin sustituir o pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S, SO₂ y NR⁴;

15 R⁷ se selecciona entre OH, O-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹;

p es de 0 a 4; y

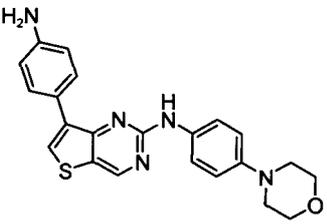
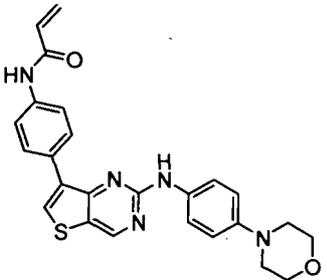
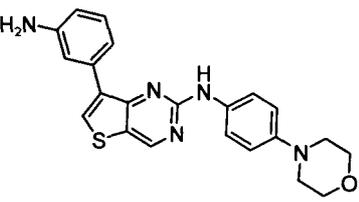
R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir o pueden estar unidos para formar un anillo sustituido de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S, SO₂ y NR⁴.

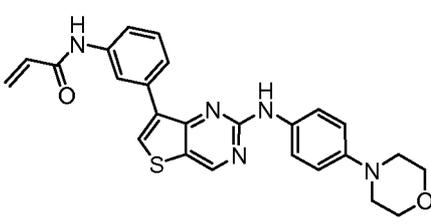
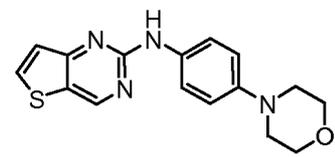
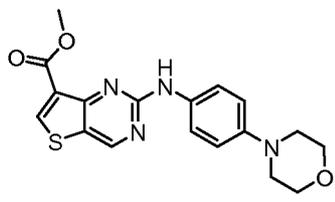
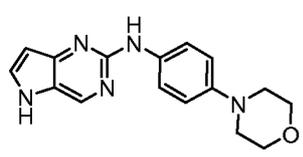
20 Otros grupos que pueden someterse a una reacción reversible o irreversible con restos tiol incluyen, cetonas, aldehídos, α-aciloxi cetonas, α-fenoxi cetonas, halo metil cetonas, maleimidas, nitrilos, 1,2,4-tiadiazoles, 2-vinil oxazoles, 2-alquilil-oxazoles, ceto-oxazoles, disulfuros cíclicos, epóxidos y O-acil hidroxamatos.

Se muestran ejemplos ilustrativos de compuestos de la presente invención en la siguiente tabla.

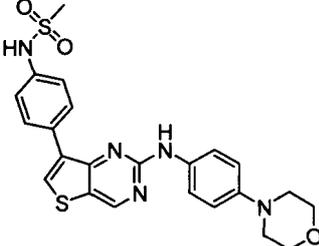
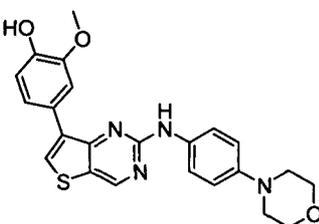
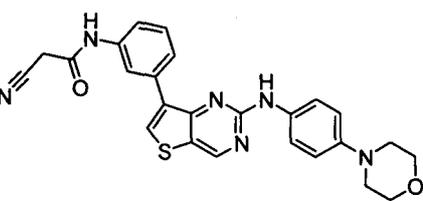
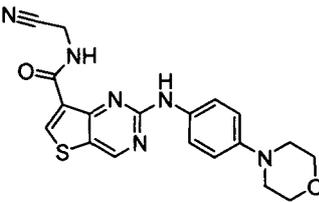
25

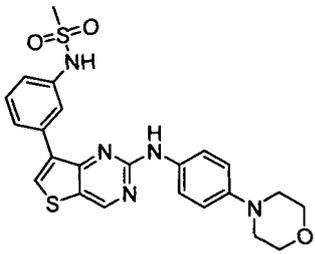
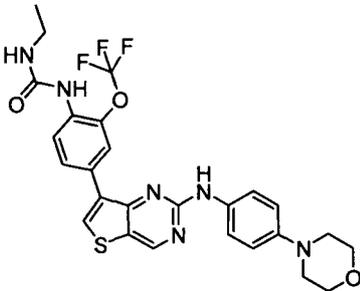
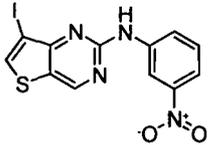
N.º	Estructura	Peso Molecular	Fórmula	Datos de RMN ¹ H Datos de RMN	CL-EM
1		438,00	C ₁₆ H ₁₅ IN ₄ OS	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,81 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,22 (s a, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,14 (t, J = 4,8 Hz, 4H);	m/z 439,1 [M+H] ⁺

2		403,15	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ OS	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,88 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,09 (s a, 1H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,80 (s a, 2H), 3,13 (t, J = 4,5 Hz, 4H);	m/z 404,3 [M+H] ⁺
3		457,16	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 10,27 (s a, 1H), 9,45 (s a, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,49 (dd, J = 17,4, 11,1 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 3,9 Hz, 4H), 3,06 (t, J = 4,2 Hz, 4H);	m/z 458,2 [M+H] ⁺ 457,3 [M] ⁺
4		403,15	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ OS	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,40 (s a, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,24-7,12 (m, 3H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,93 (ddd, J = 9,0, 2,1, 1,2 Hz, 1H), 5,06 (s a, 2H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,03 (t, J = 4,8 Hz, 4H);	m/z 404,3 [M+H] ⁺

5		457,16	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 10,27 (s a, 1H), 9,48 (s a, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,80-7,40 (m, 5H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,52 (dd, J = 18,0, 10,5 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,73 (s a, 4H), 2,99 (s a, 4H);	m/z 458,2 [M+H] ⁺ m/z 457,3 [M] ⁺
7	 <p>(compuesto de referencia)</p>	312,10	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,36 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,03 (m, 4H)	m/z 313,2 [M+H] ⁺
8		370,11	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,60 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,05 (m, 4H);	m/z 371,3 [M+H] ⁺
9	 <p>(compuesto de referencia)</p>	295,14	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 11,3 (s a, 1H), 8,81 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,5 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,64 (t ap, 1H), 6,87 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,29 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,01 (m, 4H);	m/z 296,3 [M+H] ⁺

10		433,16	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,39 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,89 (s a, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,03 (m, 4H);	m/z 434,3 [M+H] ⁺
11		467,11	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,49 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,31 (dt, J = 8,6, 2,0 Hz, 2H), 7,92 (dt, J = 8,6, 2,0 Hz, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,41 (s a, 2H), 6,91 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,04 (m, 4H);	m/z 468,2 [M+H] ⁺
12		495,14	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₃ S ₂	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,46 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (dt, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,24 (m a, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,65 (s, 6H);	m/z 496,3 [M+H] ⁺
13		504,19	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₃ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,41 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,71-7,68 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,87 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,09 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H);	m/z 505,3 [M+H] ⁺

14		481,12	$C_{23}H_{23}N_5O_3S_2$	(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,84 (s a, 1H), 9,43 (s a, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,04 (m, 7H);	m/z 482,3 [M+H] ⁺
15		434,14	$C_{23}H_{22}N_4O_3S$	(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,41 (s a, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,03 (m, 4H);	m/z 435,2 [M+H] ⁺
16		470,15	$C_{25}H_{22}N_6O_2S$	(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 10,42 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 5,1, 4,8$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,03 (m, 4H);	m/z 471,3 [M+H] ⁺
17		394,12	$C_{19}H_{18}N_6O_2S$	(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,75 (s a, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,45 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,08 (m, 4H);	m/z 395,3 [M+H] ⁺

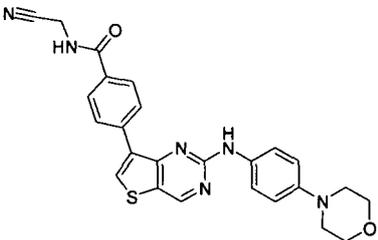
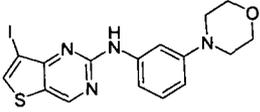
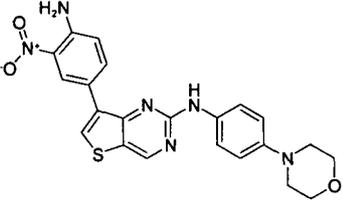
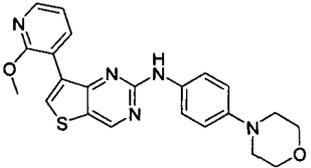
18		481,12	$C_{23}H_{23}N_5O_3S_2$	(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,83 (s a, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,71 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,92 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 3,00 (s, 3H);	m/z 482,3 [M+H] ⁺
19		558,17	$C_{26}H_{25}F_3N_6O_3S$	(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,47 (s a, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,27 (s a, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,92-6,88 (m, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H);	m/z 559,3 [M+H] ⁺
20		348,07	$C_{18}H_{12}N_4O_2S$	(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 10,3 (s a, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,94 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,42 (m, 1H);	m/z 349,2 [M+H] ⁺
21		397,93	$C_{12}H_7IN_4O_2S$	(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 10,4 (s a, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,1 Hz, 1H);	m/z 399,0 [M+H] ⁺

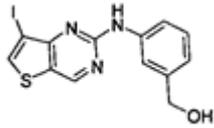
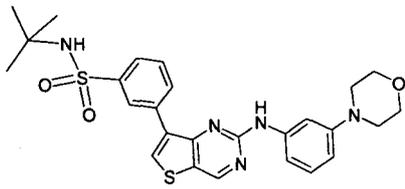
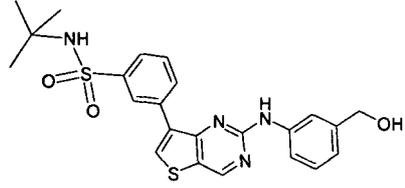
22		346,13	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ S	RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,31 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,80 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,14 (m, 1H), 4,72 (s a, 2H), 2,56 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 7,8 Hz, 3 H);	m/z 347,3 [M+H] ⁺
25		523,17	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₂	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,47 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,31 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 1,12 (s, 9H);	m/z 524,2 [M+H] ⁺ m/z 522,4 [M-H] ⁻
26		367,96	C ₁₂ H ₉ IN ₄ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,53 (s a, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,21 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,87 (s a, 2H);	m/z 369,1 [M+H] ⁺
28		487,13	C ₂₃ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₂ S	(Acetona-d ₆ , 300 MHz): δ 9,06 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,92 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,10 (m, 4H);	m/z 488,2 [M+H] ⁺

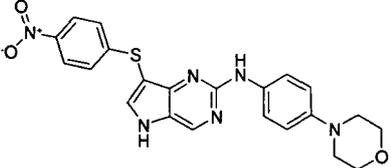
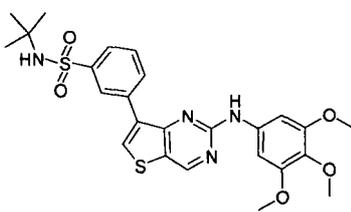
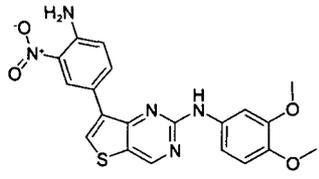
29		416,17	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ OS	(Acetona-d ₆ , 300 MHz): δ 9,09 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 2H), 6,84 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,64 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 7,6 Hz, 3H);	m/z 417,3 [M+H] ⁺
30		445,16	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 10,03 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,07 (s, 3H);	m/z 446,2 [M+H] ⁺
31		520,14	C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₃ S ₂	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,48 (s a, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,03 (m, 4H);	m/z 521,3 [M+H] ⁺
32		520,14	C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₃ S ₂	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,44 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,69 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,93 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,06 (m, 4H);	m/z 521,3 [M+H] ⁺

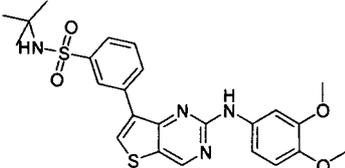
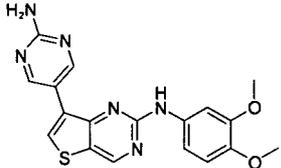
33		478,18	C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₃ S	(CD ₃ CN, 300 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,06 (t ap, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,53 (s a, 1H), 7,41 (t ap, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,98 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (t ap, 4H), 3,08 (t ap, 4H), 2,96 (s, 3H), Falta 1H-intercambio de agua (disolvente húmedo);	m/z 479,3 [M+H] ⁺
34		464,16	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,12 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,27 (s, 2H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (t ap, 4H), 3,04 (t ap, 4H);	m/z 465,2 [M+H] ⁺
35		478,18	C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₃ S	(CD ₃ CN, 300 MHz): δ 8,61 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,30 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77-3,81 (m, 4H), 3,06-3,09 (m, 4H), 2,96 (s, 3H)	m/z 479,3 [M+H] ⁺ ,
36		421,04	C ₁₆ H ₁₆ N ₅ O	(CD ₃ OD, 300 MHz): δ 8,46 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,3, 2H), 7,65 (s, 1H), 6,97 (d, J = 9,3, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), NH no observado	m/z 422,2 [M+H] ⁺

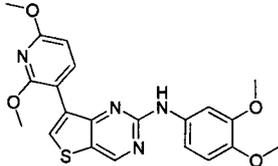
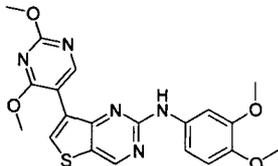
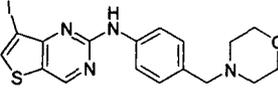
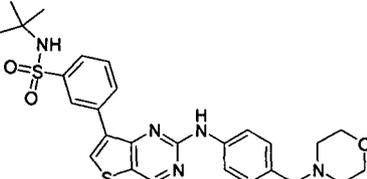
37		430,18	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ OS	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,93 (s,1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,29 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,9, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,9, 6H)	m/z 430,1 [M] ⁺ 431,1 [M+H] ⁺
38		390,01	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ OS	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,86 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,9, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,96 (d, J = 9,1, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,14 (m, 4H)	m/z 391,0, 393,0 [M+H] ⁺
39		445,19	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ OS	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,82 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 1,1, 8,0, 1H), 7,33 (dd, J = 1,6, 7,8, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,24 (m, 1H), 3,13 (m, 4H), 1,34 (d, J = 6,9, 6H)	m/z 445,1 [M] ⁺ 446,1 [M+H] ⁺
40		445,19	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ OS	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,81 (s,1H), 7,57 (m, 2H), 7,18 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,9, 6H)	m/z 445,1 [M] ⁺ 446,1 [M+H] ⁺
41		417,16	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ OS	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,91 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,82 (d, J = 2,5, 1H), 6,70 (dd, J = 2,5, 8,0, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,18 (s, 3H)	m/z 418,1 [M+H] ⁺

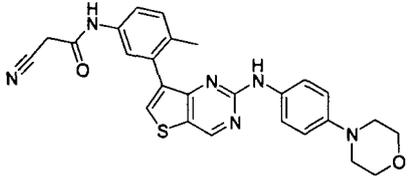
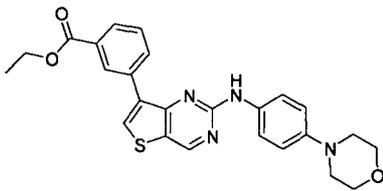
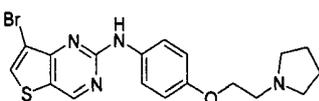
42		470,15	C ₂₅ H ₂₂ N ₆ O ₂ S	(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,50 (s, 1H), 9,29 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,05 (t, J = 4,4 Hz, 4H)	m/z 471,1 [M+H] ⁺
43		438,00	C ₁₆ H ₁₅ N ₄ OS	(CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,42-7,22 (m, 1H), 6,94 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 4,8 Hz, 4H), 3,32 (t, J = 4,8 Hz, 4H)	m/z 438,9 [M+H] ⁺
44		448,13	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₃ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,50 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,02 (m, 4H)	m/z 449,0 [M+H] ⁺
45		419,14	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,46 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 4,9, 7,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,03 (m, 4H)	m/z 420,0 [M+H] ⁺

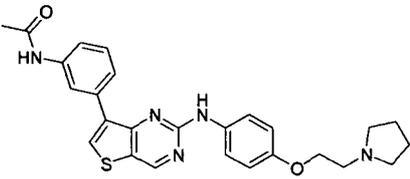
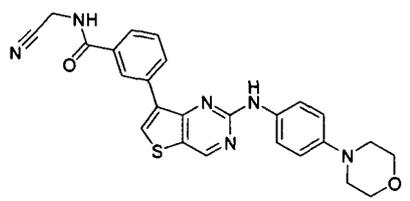
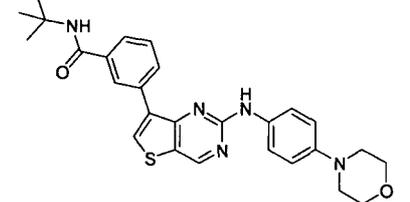
46		382,96	C ₁₃ H ₁₀ N ₃ OS	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,79 (s a, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 4,51 (s, 2H) 1H oscurecido bajo el pico del agua	m/z 383,9 [M+H] ⁺
47		523,17	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₂	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 9,52 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,96 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 1,10 (s, 9H)	m/z 524,1 [M+H] ⁺
48		468,13	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₃ S ₂	(CDCl ₃ , 500 MHz): δ 8,93 (s, 1H), 8,63 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,67 (s a, 2H), 4,58 (s, 1H), 1,22 (s, 9H), Falta 1H-intercambio de agua (disolvente húmedo)	m/z 469,0 [M+H] ⁺

49		448,13	$C_{22}H_{20}N_6O_3S$	($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J =$ 8,7 Hz, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,81 (d, $J =$ 9,3 Hz, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,07 (m, 4H)	m/z 449,0 $[M+H]^+$
50		528,15	$C_{25}H_{28}N_4O_5S_2$	(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,55 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,24 (a, 5, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,59 (s, 6H), 1,10 (s, 9H)	m/z 529,1 $[M+H]^+$
51		423,10	$C_{20}H_{17}N_5O_4S$	(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,47 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,73 (d, $J =$ 1,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 1,9, 8,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,49 (dd, $J = 2,2,$ 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J =$ 8,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (s, 3H)	m/z 424,0 $[M+H]^+$

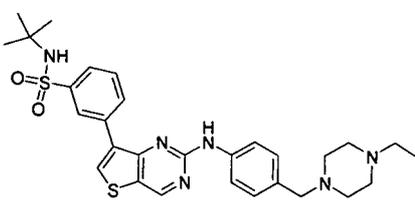
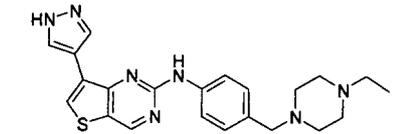
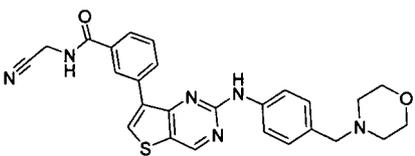
52		394,11	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 1,8, 7,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 4,9, 7,4 Hz, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,53 (s, 3H)	<i>m/z</i> 395,0 [M+H] ⁺
53		498,14	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₄ S ₂	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,49 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,11 (s, 9H)	<i>m/z</i> 499,0 [M+H] ⁺
54		380,11	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O ₂ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,50 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H)	<i>m/z</i> 381,0 [M+H] ⁺

55		424,12	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,45 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (s, 3H)	m/z 425,0 [M+H] ⁺
56		425,12	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,50 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (s, 3H)	m/z 426,0 [M+H] ⁺
57		452,02	C ₁₇ H ₁₇ IN ₄ OS	(DMSO/CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (s a, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,47 (t, J = 4,6 Hz, 4H)	m/z 452,9 [M+H] ⁺
58		537,19	C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₃ S ₂	(CDCl ₃ , 500 MHz): δ 8,92 (s, 1H), 8,65 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,95 (s, 1H), 3,72 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,47 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 1,25 (s, 9H)	m/z 538,2 [M+H] ⁺

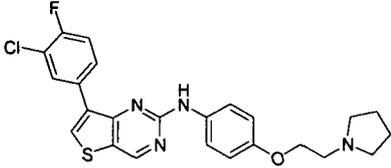
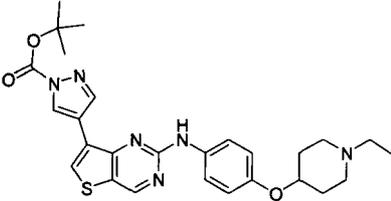
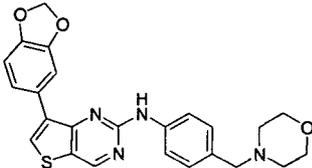
59		484,17	C ₂₆ H ₂₄ N ₆ O ₂ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 10,33 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,62 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,19 (s, 3H)	m/z 485,1 [M+H] ⁺
60		460,16	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,53 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,34 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	m/z 461,1 [M+H] ⁺
61		418,05	C ₁₈ H ₁₉ BrN ₄ OS	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,69 (s, 1H); 9,15 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 7,80 (d, J = 9 Hz, 2H); 6,88 (d, J = 9 Hz, 2H); 4,03 (t, J = 6 Hz, 2H); 2,76 (t, J = 6 Hz, 2H); 2,57 (m*, bajo la señal de DMSO, 4H); 1,67 (m, 4H)	m/z 419,0, 421,0 [M+H] ⁺

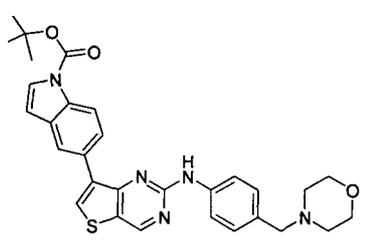
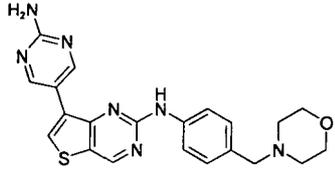
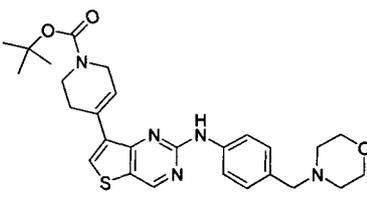
62		473,19	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	<p>(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,06 (s, 1H); 9,53 (s, 1H); 9,17 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,76 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,42 (t, J = 8 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 9 Hz, 2H); 4,07 (t, J = 6 Hz, 2H); 2,96 (m, 2H); 2,71 (m, 4H); 2,08 (s, 3H); 1,74 (m, 4H)</p>	<p>m/z 474,1 [M+H]⁺</p>
63		470,15	C ₂₅ H ₂₂ N ₆ O ₂ S	<p>(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,49 (s, 1H), 9,28 (t a, J = 5,4 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,29 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,66 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,36 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,03 (m, 4H)</p>	<p>m/z 471,1 [M+H]⁺</p>
64		487,20	C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O ₂ S	<p>(CDCl₃, 300 MHz): δ 8,92 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (s a, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,02 (s a, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 1,43 (s, 9H)</p>	<p>m/z 488,1 [M+H]⁺</p>

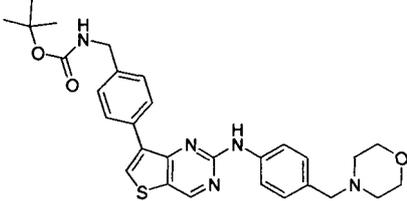
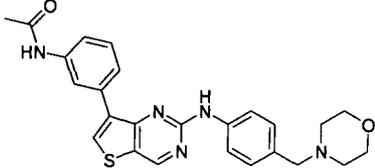
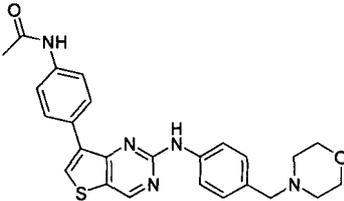
65		565,22	$C_{29}H_{35}N_5O_3S_2$	($CDCl_3$, 500 MHz): δ 8,92 (s, 1H), 8,65 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,57 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,14 (s a, 1H), 6,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,57 (s a, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 2H), 2,45 (c, $J = 4,5$ Hz, 2H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,10-2,0 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,11 (t, $J = 4,2$ Hz, 3H)	m/z 566,1 [$M+H$] ⁺
66		492,19	$C_{25}H_{28}N_6O_3S$	(DMSO/ $CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,98 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,27 (s a, 1H), 3,73 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,71 (s, 9H)	m/z 493,1 [$M+H$] ⁺
67		431,08	$C_{19}H_{22}BrN_5S$	($CDCl_3$, 500 MHz): δ 8,89 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,35 (s a, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,60-2,45 (m, 8H), 2,42 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)	m/z 432,0, 434,0 [$M+H$] ⁺

68		564,23	$C_{29}H_{36}N_6O_2S_2$	(CDCl ₃ , 500 MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,55 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (s a, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,65-2,48 (m, 8H), 2,47-2,46 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	m/z 565,1 [M+H] ⁺
69		419,19	$C_{22}H_{25}N_7S$	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,88 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,06 (s a, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,70-2,40 (m, 8H), 2,57 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), Falta 1H – intercambio de agua (disolvente húmedo)	m/z 420,1 [M+H] ⁺
70		484,17	$C_{26}H_{24}N_6O_2S$	(DMSO/CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,97 (s, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,30 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,45 (t, J = 4,6 Hz, 4H)	m/z 485,1 [M+H] ⁺

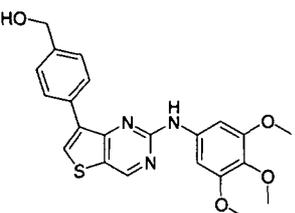
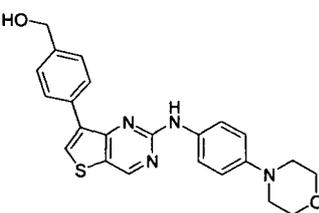
71		551,20	$C_{28}H_{33}N_5O_3S_2$	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,91 (s, 1H), 8,64 (dd, $J = 1,7, 1,7$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,64-7,52 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,20 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,84-2,65 (m, 4H), 1,96-1,78 (m, 4H), 1,22 (s, 9H)	m/z 552,1 [M+H] ⁺
72		545,25	$C_{30}H_{35}N_5O_3S$	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,91 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,45 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,41 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,18 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,85-2,65 (m, 4H), 1,95-1,79 (m, 4H), 1,46 (s, 9H)	m/z 546,2 [M+H] ⁺
73		495,14	$C_{24}H_{25}N_5O_3S_2$	(CDCl ₃ /CD ₃ OD, 300 MHz): δ 8,77 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,09-7,98 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 3H), 6,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,92-2,78 (m, 2H), 2,70-2,51 (m, 4H), 1,80-1,64 (m, 4H), Falta 3H – Intercambio de disolvente	m/z 496,0 [M+H] ⁺

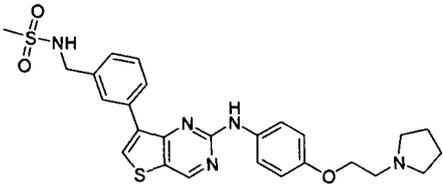
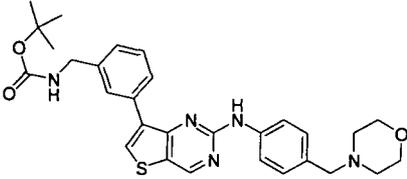
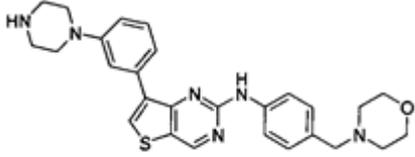
74		468,12	C ₂₄ H ₂₂ ClFN ₄ OS	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,57 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (dd, <i>J</i> = 7,5, 2 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7,56 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 4,04 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2,78 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2,57 (m* con DMSO, 4H), 1,69 (m, 4H),	<i>m/z</i> 469,0 [M+H] ⁺
75		520,23	C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O ₃ S	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 9,02 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,11 (s a, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 4,45-4,30 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,52 (c, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,7 (s, 9H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)	<i>m/z</i> 521,1 [M+H] ⁺
76		446,14	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,27 (s a, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,71 (t, <i>J</i> = 4,7 Hz, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,46 (t, <i>J</i> = 4,7 Hz, 4H)	<i>m/z</i> 447,0 [M+H] ⁺

77		541,21	C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₃ S	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,95 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,46 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 1,72 (s, 9H)	m/z 542,1 [M+H] ⁺
78		419,15	C ₂₁ H ₂₁ N ₇ OS	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (s, 2H), 3,56 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,39 (s, 2H), 2,34 (t, J = 4,3 Hz, 4H)	m/z 420,0 [M+H] ⁺
79		507,23	C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₃ S	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,89 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H), 4,18-4,17 (m, 2H), 3,72 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,70-3,69 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,46 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 1,51 (s, 9H)	m/z 508,1 [M+H] ⁺

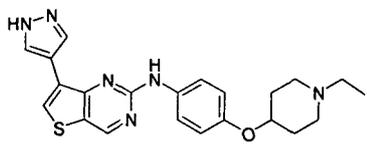
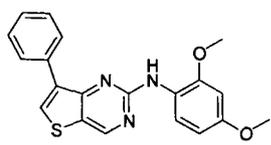
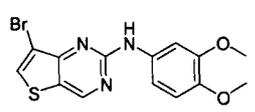
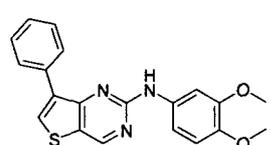
80		531,23	C ₂₉ H ₃₃ N ₅ O ₃ S	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,94 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (s a, 1H), 4,93 (s a, 1H), 4,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,46 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 1,50 (s, 9H)	m/z 532,1 [M+H] ⁺
81		459,17	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	(DMSO/CDCl ₃ , 300 MHz): δ 9,79 (s a, 1H), 9,17 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,73-7,72 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,42 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,17 (s, 3H)	m/z 460,0 [M+H] ⁺
82		459,17	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	(DMSO/CDCl ₃ , 300 MHz): δ 9,52 (s a, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,59 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,44 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,19 (s, 3H)	m/z 460,1 [M+H] ⁺

83		495,14	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₃ S ₂	(CDCl ₃ , 500 MHz): δ 8,94 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00- 7,99 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (s a, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 3,71 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,46 (t, J = 4,5 Hz, 4H)	<i>m/z</i> 496,0 [M+H] ⁺
84		500,24	C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₃ S	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,92 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (s a, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,32 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,46 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H)	<i>m/z</i> 501,1 [M+H] ⁺
85		489,18	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₃ S	(CDCl ₃ , 500 MHz): δ 8,94 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,45 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,26 (s, 3H)	<i>m/z</i> 490,1 [M+H] ⁺
86		394,99	C ₁₅ H ₁₄ BrN ₃ O ₃ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,77 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,63 (s, 3H)	<i>m/z</i> 395,9, 397,9 [M+H] ⁺

87		423,13	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,51 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,3, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,19 (s, 2H), 5,23 (t, J = 5,6, 1H), 4,56 (d, J = 5,5, 2H), 3,61 (m, 9H)	m/z 424,0 [M+H] ⁺
88		423,13	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,51 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,2, 2H), 7,40 (d, J = 8,2, 2H), 7,21 (s, 2H), 5,27 (t, J = 5,7, 1H), 4,56 (d, J = 5,7, 2H), 3,63 (s, 6H), 3,61 (s, 3H)	m/z 424,0 [M+H] ⁺
89		418,15	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,46 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,8, 1H), 7,74 (d, J = 8,9, 2H), 7,47 (t, J = 7,5, 1H), 7,38 (d, J = 7,5, 1H), 6,92 (d, J = 9,1, 2H), 5,27 (t, J = 5,6, 1H), 4,61 (d, J = 5,5, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,04 (m, 4H)	m/z 419,0 [M+H] ⁺
90		418,15	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,45 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,2, 2H), 7,72 (d, J = 8,9, 2H), 7,45 (d, J = 8,0, 2H), 6,91 (d, J = 8,9, 2H), 5,25 (t, J = 5,7, 1H), 4,57 (d, J = 5,7, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,05 (m, 4H)	m/z 419,0 [M+H] ⁺

91		523,17	$C_{26}H_{29}N_5O_3S_2$	(CD ₃ OD, 300 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 7,5, 7,5, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,1, 2H), 4,34 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 3,47 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,13 (m, 4H), Falta 2H – Intercambio de disolvente	<i>m/z</i> 524,1 [M+H] ⁺
92		531,23	$C_{29}H_{33}N_5O_3S$	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,94 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 3,71 (t, <i>J</i> = 4,7 Hz, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,46 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 4H), 1,48 (s, 9H), Falta 1H – intercambio de agua (disolvente húmedo)	<i>m/z</i> 532,1 [M+H] ⁺
93		486,22	$C_{27}H_{30}N_6OS$	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,94 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,54-7,53 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,01-6,99 (m, 1H), 3,71 (t, <i>J</i> = 4,7 Hz, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,22 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 4H), 3,04 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 4H), 2,45 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 4H), Falta 1H – intercambio de agua (disolvente húmedo)	<i>m/z</i> 487,0 [M+H] ⁺

94		522,20	C ₂₆ H ₃₀ N ₆ O ₄ S	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,51 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,1, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 2,5, 8,7, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,58 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,60 (m, 7H), 3,43 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,44 (m, 4H)	m/z 523,1 [M+H] ⁺
95		444,20	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ OS	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,92 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,1, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,9, 2H), 4,09 (t, J = 6,1, 2H), 2,89 (t, J = 6,1, 2H), 2,63 (m, 6H), 1,82 (m, 4H), 1,10 (t, J = 7,5, 3H)	m/z 445,1 [M+H] ⁺
96		458,21	C ₂₇ H ₃₀ N ₄ OS	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 9,41 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,9, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,74 (d, J = 9,1, 2H), 3,98 (t, J = 5,9, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,74 (t, J = 5,9, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,60-1,73 (m, 4H), 1,09 (d, J = 6,9, 6H)	m/z 459,1 [M+H] ⁺
97		431,18	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ OS	(DMSO/CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8,99 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,17-4,16 (m, 4H), 3,3-2,9 (m, 4H), Falta 2H – bajo el pico del agua	m/z 432,0 [M+H] ⁺

98		420,17	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ OS	(CD ₃ OD/CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8,90 (s, 1H), 8,31 (s a, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,72 (s a, 1H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 4H), 2,27-2,24 (m, 4H), 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3H), Falta 2H – intercambio de disolvente	m/z 421,1 [M+H] ⁺
99		363,10	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,92 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,7, 1H), 8,03 (d, J = 7,3, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 6,52 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H),	m/z 364,0 [M+H] ⁺
100		364,98	C ₁₄ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ S	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,86 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,94 (dd, J = 2,5, 8,7, 1H), 6,86 (d, J = 8,7, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (s, 3H),	m/z 365,9, 367,9 [M+H] ⁺
101		363,10	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,91 (s, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,54 (d, J = 2,5, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,7, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (s, 3H),	m/z 364,0 [M+H] ⁺

Los nombres de los compuestos de la tabla son como se indica a continuación:

1. 7-yodo-N-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
2. 7-(4-aminofenil)-N-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
3. N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)acrilamida
4. 7-(3-aminofenil)-N-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
5. N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)acrilamida
6. N-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
7. N-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
8. 2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo
9. N-(4-morfolinofenil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-amina
10. 7-(4-amino-3-metoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
11. 4-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)bencenosulfonamida
12. N,N-dimetil-3-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)bencenosulfonamida

13. 1-etil-3-(2-metoxi-4-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)urea
14. N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)metanosulfonamida
15. 2-metoxi-4-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenol
16. 2-ciano-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)acetamida
- 5 17. N-(cianometil)-2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida
18. N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)metanosulfonamida
19. 1-etil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)urea
20. N-(3-nitrofenil)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
21. 7-yodo-N-(3-nitrofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
- 10 22. N1-(7-(2-etilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)benzeno-1,3-diamina
25. N-terc-butil-3-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzenosulfonamida
26. N1-(7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)benzeno-1,3-diamina
28. 7-(4-amino-3-(trifluorometoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
29. 7-(2-etilfenil)-N-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
- 15 30. N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)acetamida
31. N-(cianometil)-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)metanosulfonamida
32. N-(cianometil)-N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)metanosulfonamida
33. N-(3-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)metanosulfonamida
34. 4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)benzenosulfonamida
- 20 36. N-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)metanosulfonamida
37. 7-yodo-N-(4-morfolinofenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina
38. 7-(2-isopropilfenil)-N-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
39. 7-bromo-N-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
40. N7-(2-isopropilfenil)-N2-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2,7-diamina
- 25 41. N7-(4-isopropilfenil)-N2-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2,7-diamina
42. 7-(5-amino-2-metilfenil)-N-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
43. N-(cianometil)-4-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzamida
44. 7-yodo-N-(3-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
- 30 45. 7-(4-amino-3-nitrofenil)-N-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
46. 7-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
47. (3-(7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)fenil)metanol
48. N-terc-butil-3-(2-(3-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzenosulfonamida
49. N-terc-butil-3-(2-(3-(hidroximetil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzenosulfonamida
50. N-(4-morfolinofenil)-7-(4-nitrofeniltio)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina
- 35 51. N-terc-butil-3-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzenosulfonamida
52. 7-(4-amino-3-nitrofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
53. N-(3,4-dimetoxifenil)-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
54. N-terc-butil-3-(2-(3,4-dimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzenosulfonamida
55. 7-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
- 40 56. N-(3,4-dimetoxifenil)-7-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
57. N-(3,4-dimetoxifenil)-7-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
58. 7-yodo-N-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
59. N-terc-butil-3-(2-(4-(morfolinometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzenosulfonamida
60. 2-ciano-N-(4-metil-3-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)acetamida
- 45 61. 3-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzoato de etilo
62. 7-bromo-N-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
63. N-(3-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)acetamida
64. N-(cianometil)-3-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzamida
65. N-terc-butil-3-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzamida
- 50 66. N-terc-butil-3-(2-(4-(1-etilpiperidin-4-iloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzenosulfonamida
67. 4-(2-(4-(morfolinometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo
68. 7-bromo-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
69. N-terc-butil-3-(2-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzenosulfonamida
70. N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
- 55 71. N-(cianometil)-3-(2-(4-(morfolinometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzamida
72. N-terc-butil-3-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzenosulfonamida
73. pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)encilcarbamatato de terc-butilo
74. 3-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)benzenosulfonamida
75. 7-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
- 60 76. 4-(2-(4-(1-etilpiperidin-4-iloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo
77. 7-(benzod[1,3]dioxol-5-il)-N-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
78. 5-(2-(4-(morfolinometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo
79. 7-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
80. 4-(2-(4-(morfolinometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo
- 65 81. morfolinometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)encilcarbamatato de terc-butilo
82. N-(3-(2-(4-(morfolinometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)acetamida

83. N-(4-(2-(4-(morfolinometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)acetamida
 84. N-(3-(2-(4-(morfolinometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)metanosulfonamida
 85. 7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
 86. N-(2-metoxi-4-(2-(4-(morfolinometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)acetamida
 5 87. 7-bromo-N-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
 88. (3-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)metanol
 89. (4-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)metanol
 90. (3-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)metanol
 91. (4-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)metanol
 10 92. N-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)encil)metanosulfonamida
 93. morfolinometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)encil)carbamato de terc-butilo
 94. N-(4-(morfolinometil)fenil)-7-(3-(piperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
 95. 7-(6-(2-morfolinoetilamino)piridin-3-il)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina
- 15 La expresión "alquilo C₁₋₆" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o de cadena ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo y hexilo.
- La expresión "alquileo C₁₋₆" se refiere al equivalente divalente del "alquilo C₁₋₆" definido anteriormente.
- 20 La expresión "alqueno C₂₋₆" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o de cadena ramificada que tienen al menos un doble enlace de estereoquímica E o Z cuando sea aplicable y de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen vinilo, 1-propenilo, 1- y 2-butenilo y 2-metil-2-propenilo.
- 25 La expresión "alquino C₂₋₆" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o de cadena ramificada que tienen al menos un triple enlace y de 2 a 4 átomos de carbono de cadena. Los ejemplos incluyen etinilo, 1- o 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butenilo y metil-2-propinilo.
- La expresión "cicloalquilo C₃₋₆" se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 30 El término "arilo" se refiere a restos de hidrocarburos aromáticos simples, polinucleares, conjugados o condensados. Los ejemplos incluyen fenilo, bifenilo, terfenilo, cuaterfenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, antraceno, dihidroantraceno, benzantraceno, dibenzantraceno y fenantrenilo. Se prefieren los arilos de 5 o 6 miembros tal como fenilo.
- 35 El término "heterociclilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos o policíclicos, saturados o insaturados, que contienen al menos un átomo de heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O, S y SO₂.
- Los heterociclilos adecuados incluyen grupos heterocíclicos que contienen N, tales como, grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo; grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, tales como, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino o piperazinilo;
- 40 grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, tales como indolilo, isoindolilo, indolizino, pirrolinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo o tetrazolopiridazinilo;
- 45 grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, tal como piranilo o furilo; grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre, tal como, tienilo; grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como, oxazolilo, isoxazolilo u oxadiazolilo; grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como, morfolinilo;
- 50 grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como, benzoxazolilo o benzoxadiazolilo; grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como, tiazolilo o tiadiazolilo;
- 55 grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como, tiomorfolino o tiazolidinilo; y grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre, de 1 a 3 átomos de nitrógeno y de 1 a 2 átomos de oxígeno tal como tiomorfolino-1-óxido y tiomorfolino-1,1-dióxido;
- 60 grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como, benzotiazolilo o benzotiadiazolilo.
- Son heterociclilos preferidos morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, NR²-piperazina, 4-hidroxi piperidina, 3-hidroxi pirrolidina, 3-hidroxi pirrol o piperidina.
- 65

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

La expresión "sustituido o sin sustituir" se refiere a un grupo que puede o puede no estar adicionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₆, Si(alquilo C₁₋₆)₃, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterociclilo, halo, halo-alquilo C₁₋₆, halo-cicloalquilo C₃₋₆, halo-alquenilo C₂₋₆, halo-alquinilo C₂₋₆, haloarilo, haloheterociclilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, ariloxi, heterociclioxi, carboxi, halo-alcoxi C₁₋₆, halo-alqueniloxi C₂₋₆, halo-alquiniloxi C₂₋₆, haloariloxi, nitro, nitro-alquilo C₁₋₆, nitro-alquenilo C₂₋₆, nitroarilo, nitroheterociclilo, azido, amino, alquilamino C₁₋₆, alquenilamino C₂₋₆, alquinilamino C₂₋₆, arilamino, heterociclamino acilo, alquilacilo C₁₋₆, alquenilacilo C₂₋₆, alquinilacilo C₂₋₆, arilacilo, heterocicililacilo, acilamino, aciloxi, aldehído, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilsulfoniloxi C₁₋₆, arilsulfoniloxi, alquilsulfenilo C₁₋₆, alquilsulfenilo C₂₋₆, arilsulfenilo, carboalcoxi, carboariloxi, mercapto, alquiltio C₁₋₆, ariltio, aciltio, ciano y similares. Se seleccionan sustituyentes opcionales preferidos entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, Si(alquilo C₁₋₆)₃, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterociclilo, halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, ariloxi, carboxi, amino, arilacilo, heterocicililacilo, acilamino, aciloxi, arilsulfonilo y ciano.

Los compuestos de la invención también pueden prepararse como sales que sean farmacéuticamente aceptables, pero se apreciará que las sales no farmacéuticamente aceptables también pertenecen al alcance de la presente invención, puesto que éstas son útiles como intermedios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de cationes farmacéuticamente aceptables tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio y alquilamonio; las sales de adición de ácido de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como los ácidos clorhídrico, ortofosfórico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbónico, bórico, sulfámico y bromhídrico; o las sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como los ácidos acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, cítrico, láctico, mícico, glucónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, trihalometanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, isetiónico, salicílico, sulfanílico, aspártico, glutámico, edético, esteárico, palmítico, oleico, láurico, pantoténico, tánico, ascórbico, valérico y orótico. Las sales de grupos amina también pueden comprender sales de amonio cuaternario en las que el átomo de nitrógeno del amino lleva un grupo orgánico adecuado tal como un resto alquilo, alquenilo, alquinilo o aralquilo.

Las sales pueden formarse por medios convencionales, tales como haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal sea insoluble o en un disolvente tal como el agua que se retira al vacío o mediante liofilización o mediante el intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

Cuando un compuesto posee un centro quiral, el compuesto puede usarse como un enantiómero o un diastereómero purificados o como una mezcla de cualquier proporción de estereoisómeros. Sin embargo, se prefiere que la mezcla comprenda al menos el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 97,5 % o el 99 % del isómero preferido.

Se desvelan profármacos de los compuestos de fórmula I. Por ejemplo, pueden convertirse en profármacos compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o ácido carboxílico libres. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácidos están unidos covalentemente a través de enlaces peptídicos a los grupos amino, hidroxilo y ácido carboxílico libres de los compuestos de la invención. Los restos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos de origen natural indicados habitualmente mediante símbolos de tres letras y también incluyen, 4-hidroxi prolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y sulfona de metionina. Los profármacos también incluyen compuestos en los que carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo están unidos covalentemente a los sustituyentes de los compuestos de la presente invención anteriores a través de la cadena lateral de carbono de carbonilo del profármaco. Los profármacos también incluyen derivados de fosfato de compuestos (tales como ácidos, sales de ácidos o ésteres) unidos a través de un enlace fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre de los compuestos de fórmula I. Los profármacos también pueden incluir N-óxidos y S-óxidos de átomos de nitrógeno y azufre apropiados de la fórmula I.

La presente invención también abarca fármacos de compuestos de la invención para su uso en métodos de tratamiento o de prevención de trastornos que pueden tratarse o prevenirse mediante la inhibición de proteína-cinasas, tales como las cinasas JAK o Aurora, que comprenden la administración de fármacos de compuestos de la invención.

Proceso de preparación de los compuestos

Los compuestos de fórmula general I generalmente se preparan a partir de un heterociclo dihalogenado. El proceso puede realizarse ya sea en el orden descrito a continuación o a la inversa del mismo.

La primera etapa del proceso normalmente implica una reacción de sustitución aromática nucleófila del heterociclo dihalogenado con una amina adecuada. La sustitución aromática nucleófila normalmente se realiza mediante la adición de la amina al heterociclo dihalogenado en un disolvente tal como etanol, n-propanol, isopropanol, terc-

butanol, dioxano, THF, DMF, tolueno, NMP o xileno. La reacción normalmente se realiza con calentamiento convencional o de microondas en presencia de un ácido tal como HCl o ácido p-toluenosulfónico o en presencia de una base tal como una base no nucleófila tal como trietilamina o diisopropilamina o una base inorgánica tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio. Como alternativa, la reacción puede realizarse sin disolvente.

5 Como alternativa, el sustituyente amina puede introducirse a través de una reacción de aminación catalizada por un metal de transición. Los catalizadores/ligandos normales para dichas transformaciones incluyen Pd(OAc)₂/P(t-Bu)₃, Pd₂(dba)₃/BINAP y Pd(OAc)₂/BINAP. Estas reacciones normalmente se realizan en disolventes tales como tolueno o dioxano, en presencia de bases tales como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio o de potasio a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo (por ejemplo, Hartwig, J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, 37, 2046).

Las aminas empleadas en la primera etapa de la síntesis de estos compuestos se obtienen en el mercado o se preparan usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

15 La segunda etapa del proceso normalmente comienza con una reacción de acoplamiento cruzado entre el derivado monohalogenado obtenido anteriormente y un compañero de acoplamiento adecuadamente funcionalizado. Los compañeros de acoplamiento normales son ácidos o ésteres organobóricos (acoplamiento de Suzuki: véase por ejemplo Miyaura, N. y Suzuki, *Chem Rev.*, 1995, 95 2457), organoestannanos (acoplamiento de Stille: véase por ejemplo Stille, J. K., *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 508), reactivos de Grignard (acoplamiento de Kumada: Kumada, M.; Tamao, K.; Sumitani, K. *Org Synth.*, 1988, Vol. Col. 6, 407) o especies de organozinc (acoplamiento de Negishi: Negishi, E.; *J. Organomet. Chem.*, 2002, 653, 34). El acoplamiento de Suzuki es el método de acoplamiento preferido y normalmente se realiza en un disolvente tal como DME, THF, DMF, etanol, propanol, tolueno, acetonitrilo o 1,4-dioxano, con o sin agua añadida, en presencia de una base tal como carbonato de sodio o de potasio, hidróxido de litio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, fluoruro de potasio o fosfato de potasio. La reacción puede realizarse a temperaturas elevadas y el catalizador de paladio empleado puede seleccionarse entre Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, [PdCl₂(dppf)], Pd₂(dba)₃/P(t-Bu)₃.

30 Los productos formados a partir de cualquiera de las etapas de reacción pueden derivatizarse adicionalmente usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Como alternativa, la derivatización del mono-halo intermedio puede realizarse antes de la reacción del segundo sustituyente halo. Los expertos en la materia apreciarán que el orden de las reacciones descritas para las síntesis anteriores puede cambiarse en ciertas circunstancias y que ciertos grupos funcionales pueden necesitar ser derivatizados (es decir, protegidos), en ciertos casos, para las reacciones descritas anteriormente para que transcurran con un rendimiento y una eficacia razonables. Los tipos de grupos funcionales protectores son bien conocidos por los expertos en la materia y se describen por ejemplo en Greene (Greene, T., Wuts, P. (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience; 3ª edición).

40 El grupo saliente puede ser de cualquier tipo conocido adecuado, tal como los desvelados en J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures" 4ª Edición, págs. 352-357, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992. Preferentemente, el grupo saliente es halógeno, más preferentemente cloro.

Inhibición de las JAK

45 Los compuestos de fórmula I tienen actividad frente a las proteína-cinasas, en particular las cinasas JAK o las cinasas Aurora y más particularmente actividad selectiva frente a las cinasas JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 o combinaciones de las mismas. Un inhibidor de la JAK2 es cualquier compuesto que inhiba selectivamente la actividad de la JAK2. Un inhibidor de la JAK3 es cualquier compuesto que inhiba selectivamente la actividad de la JAK3. Un inhibidor selectivo de la JAK1/JAK2 es cualquier compuesto que inhiba selectivamente tanto la JAK1 como la JAK2. Una de las actividades tanto de la JAK2 como de la JAK3 es fosforilar una proteína STAT. Por tanto, un ejemplo de un efecto de un inhibidor de la JAK2 o la JAK3 es disminuir la fosforilación de una o más proteínas STAT. El inhibidor puede inhibir la forma fosforilada de la JAK2 o la JAK3 o la forma no fosforilada de la JAK2 o la JAK3.

Inhibición selectiva e irreversible de la JAK3

60 Una PTK cataliza la transferencia de un grupo fosfato desde una molécula de ATP hasta un resto de tirosina situado en una proteína sustrato. Los inhibidores conocidos en la técnica por lo general son competitivos, ya sea con el ATP o con la proteína sustrato de la cinasa (Levitzi 2000). Puesto que la concentración de ATP en una célula normalmente es muy alta (milimolar), los compuestos que son competitivos con el ATP pueden carecer de actividad in vivo puesto que es poco probable que dichos compuestos puedan alcanzar las concentraciones dentro de la célula que son necesarias para desplazar el ATP de su sitio de unión.

65 Un enfoque alternativo que se ha ensayado en relación con EGFR es diseñar o seleccionar compuestos que se unen a EGFR TK de una manera irreversible. Dichos compuestos se describen en Fry 1998; Discafani 1999; Smaill 1999; Smaill 2000; Tsou 2001; Smaill 2001; Wissner 2003. Estos compuestos actúan como inhibidores irreversibles

en virtud del hecho de que pueden formar enlaces covalentes con los restos de aminoácidos situados en el sitio activo de la enzima, lo que da como resultado una potencia mejorada de los compuestos in vitro y la inhibición del crecimiento de tumores humanos en modelos in vivo de cáncer. Un beneficio adicional de dichos inhibidores irreversibles en comparación con los inhibidores reversibles, es que los inhibidores irreversibles pueden usarse en la supresión prolongada de la tirosina cinasa, limitada solo por la velocidad normal de renovación de receptores.

La alineación de los cuatro miembros de la familia JAK de proteína-tirosina-cinasas revela que en los aminoácidos que componen el bolsillo de unión a ATP de estas cinasas existen muy pocas diferencias de aminoácidos que puedan utilizarse para dirigir inhibidores potenciales hacia un miembro u otro de la familia. Curiosamente, solo la JAK3 de entre esta subfamilia de cinasas posee un resto de cisteína cerca del borde frontal de la cavidad de unión a ATP (Cys963). Puede lograrse una inhibición de la JAK3 altamente selectiva dirigiendo a esta cisteína un grupo funcional que lleve un grupo alquilante tal como un aceptor de Michael, u otro grupo de este tipo que pueda reaccionar reversible o irreversiblemente con el resto tiol de este resto de cisteína.

15 Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Que el vehículo debe ser "farmacéuticamente aceptable" significa que sea compatible con los otros ingredientes de la composición y que no sea perjudicial para un sujeto. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describen a continuación y pueden formularse, por ejemplo, mediante el empleo de vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como de aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, saborizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica (Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Ed, 2005, Lippincott Williams & Wilkins).

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra(trans)dérmica o intracisternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal tal como por pulverización para inhalación o insuflación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía ocular en forma de una solución o suspensión; por vía vaginal en forma de pesarios, tampones o cremas o por vía rectal tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables atóxicos. Los compuestos pueden administrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o para la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada pueden lograrse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprendan los presentes compuestos, o, en particular en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la invención pueden presentarse oportunamente en formas de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Estos métodos generalmente incluyen la etapa de asociar el compuesto de fórmula I con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme e íntimamente el compuesto de fórmula I con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos y después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto activo objeto está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o afección de las enfermedades. Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas que contiene el compuesto de fórmula I pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, por ejemplo, para proporcionar preparaciones farmacéuticamente estables y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el compuesto de fórmula I en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables atóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

También pueden recubrirse para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el compuesto de fórmula I se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el compuesto de fórmula I se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de la condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el compuesto de fórmula I en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como aquellos expuestos anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto de fórmula I en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable atóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como un medio disolvente o suspensor. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran un uso en la preparación de formulaciones inyectables.

Para la administración a las vías respiratorias, incluida la administración intranasal, el compuesto activo puede administrarse mediante cualquiera de los métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración al tracto respiratorio.

Por tanto, en general, el compuesto activo puede administrarse en forma de una solución o una suspensión o como un polvo seco.

Las soluciones y suspensiones generalmente serán acuosas, por ejemplo preparadas a partir de agua sola (por ejemplo agua estéril o apirógena) o de agua y un codisolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo etanol, propilenglicol o polietilenglicoles tales como PEG 400).

5 Dichas soluciones o suspensiones pueden contener adicionalmente otros excipientes, por ejemplo, conservantes (tales como cloruro de benzalconio), agentes solubilizantes/tensioactivos tales como polisorbatos (por ejemplo, Tween 80, Span 80, cloruro de benzalconio), agentes tamponantes, agentes de ajuste de isotonicidad (por ejemplo cloruro de sodio), potenciadores de la absorción y potenciadores de la viscosidad. Las suspensiones pueden contener adicionalmente agentes suspensores (por ejemplo, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio).

10 Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, pipeta o nebulizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis única o de múltiples dosis. En este último caso se proporciona de forma deseable un medio de dosificación. En el caso de un cuentagotas o pipeta esto puede conseguirse mediante la administración por el sujeto de un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso de un nebulizador esto puede conseguirse por ejemplo por medio de una bomba nebulizadora atomizadora dosificadora.

15 La administración en el tracto respiratorio también puede conseguirse por medio de una formulación en aerosol en la que el compuesto se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener oportunamente un tensioactivo tal como la lecitina. La dosis de compuesto activo puede controlarse mediante el suministro de una válvula dosificadora.

20 Como alternativa, el compuesto activo puede proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Oportunamente, el vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o en envases alveolados a partir de los cuales el polvo puede administrarse por medio de un inhalador.

25 En las formulaciones destinadas a la administración en el tracto respiratorio, incluyendo las formulaciones intranasales, el compuesto activo por lo general tiene un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de 5 micrómetros o menos. Un tamaño de partícula de este tipo puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante micronización.

30 Cuando se desee, pueden emplearse formulaciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del compuesto activo.

35 El compuesto activo puede administrarse por inhalación oral en forma de un polvo fluido a través de un "Diskhaler" (marca comercial de Glaxo Group Ltd) o un inhalador de aerosol dosificador.

40 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son la manteca de cacao y los polietilenglicoles.

45 Las composiciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contengan además del principio activo, vehículos tales como los que se sabe en la técnica que son apropiados.

50 Para el uso tópico, se emplean cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. (Para los fines de la presente solicitud, la aplicación tópica incluirá los enjuagues bucales y las gárgaras).

55 Para la aplicación en el ojo, el compuesto activo puede estar en forma de una solución o suspensión en un vehículo estéril acuoso o no acuoso adecuado. También pueden incluirse aditivos, por ejemplo tampones, conservantes incluyendo agentes bactericidas y fungicidas, tales como acetato o nitrato fenilmercurio, cloruro de benzalconio o clorhexidina y agentes espesantes tales como la hipromelosa.

60 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como es sabido en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Puede utilizarse cualquier lípido atóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas, tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica.

65 La eficacia de esta clase de compuestos puede ser aplicable a estents liberadores de fármacos. Las posibles aplicaciones de los estents liberadores de fármacos con estos compuestos incluyen la estenosis de la arteria

pulmonar, la estenosis de la vena pulmonar, así como la estenosis de la arteria coronaria. Pueden usarse estents liberadores de fármacos también en injertos de vena safena o en injertos o conductos arteriales. Los estents liberadores de fármacos que liberan esta clase de compuestos también pueden ser aplicables al tratamiento de las estenosis de la aorta o las arterias periféricas, tales como la arteria iliaca, la arteria femoral o la arteria poplítea. El compuesto puede unirse al estent liberador de fármaco mediante cualquiera de los diversos métodos conocidos en el campo. Los ejemplos de dichos métodos incluyen los polímeros, la fosforilcolina y las cerámicas. El compuesto también puede impregnarse en un estent bioabsorbible.

Los compuestos activos también pueden presentarse para su uso en forma de composiciones veterinarias, que pueden prepararse, por ejemplo, mediante métodos que son convencionales en la técnica. Los ejemplos de dichas composiciones veterinarias incluyen las adaptadas para: la administración oral, la aplicación externa, por ejemplo pociones (por ejemplo, soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas); comprimidos o bolos; polvos, gránulos o pellets para la mezcla con la alimentación animal; pastas para la aplicación a la lengua; la administración parenteral por ejemplo por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, por ejemplo en forma de una solución o suspensión estéril; o (cuando sea adecuado) por inyección intramamaria donde se introduce una suspensión o una solución en la ubre a través del pezón; aplicaciones tópicas, por ejemplo, en forma de una crema, pomada o pulverización aplicada a la piel; o por vía rectal o intravaginal, por ejemplo, en forma de un pesario, crema o espuma.

La composición farmacéutica y los usos de la presente invención pueden comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos, como se ha indicado en el presente documento, que se aplican generalmente en el tratamiento de las afecciones patológicas anteriormente mencionadas. La selección de los agentes adecuados para su uso en la terapia de combinación puede hacerse por un experto habitual en la técnica, de acuerdo con los principios farmacéuticos convencionales. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar sinérgicamente para efectuar el tratamiento o prevención de los diversos trastornos descritos anteriormente. Utilizando este enfoque, uno puede ser capaz de conseguir la eficacia terapéutica con dosis más bajas de cada agente, reduciendo de este modo la posibilidad de efectos secundarios adversos.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen los siguientes: antagonistas de los receptores de endotelina (por ejemplo, ambrisentán, bosentán, sitaxsentán), inhibidores de la PDE-V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil), bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipino, felodipino, verapamilo, diltiazem, mentol), prostaciclina, treprostínilo, iloprost, beraprost, óxido nítrico, oxígeno, heparina, warfarina, diuréticos, digoxina, ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina A), CTLA4-Ig, anticuerpos tales como ICAM-3, anti-receptor de la IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, tales como anticuerpos específicos para CD40 y/o gp39 (es decir, CD154), proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39 (CD401g y CD8gp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocación nuclear, de la función NF-kappa B, tales como desoxiespergualina (DSG), inhibidores de la biosíntesis del colesterol tales como inhibidores de la HMG CoA reductasa (lovastatina y simvastatina), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, aspirina, acetaminofeno, leflunomida, desoxiespergualina, inhibidores de la ciclooxigenasa, tales como celecoxib, esteroides tales como prednisona o dexametasona, compuestos de oro, los agonistas beta tales como salbutamol, ABLD tales como salmeterol, antagonistas de los leucotrienos, tales como montelukast, agentes antiproliferativos tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato de mofetilo, fármacos citotóxicos tales como azatioprina, VP-16, etopósido, fludarabina, doxorubicina, adriamicina, amsacrina, camptotecina, citarabina, gemcitabina, fluorodesoxiuridina, melfalán y ciclofosfamida, antimetabolitos tales como metotrexato, inhibidores de topoisomerasas tales como camptotecina, agentes alquilantes de ADN tales como cisplatino, inhibidores de cinasas tales como sorafenib, tóxicos de microtúbulos tales como paclitaxel, inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, hidroxiurea y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos.

Cuando otros agentes terapéuticos se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse por ejemplo en cantidades como se indican en el *Physician Desk Reference* (PDR) o según se determine de otra manera por un experto habitual en la técnica.

Métodos de Tratamiento

Los compuestos de fórmula I pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas a cinasas incluyendo las enfermedades asociadas a las cinasas JAK tales como enfermedades inmunitarias e inflamatorias, incluyendo los trasplantes de órganos; enfermedades hiperproliferativas, incluyendo el cáncer y las enfermedades mieloproliferativas; enfermedades virales; enfermedades metabólicas y enfermedades vasculares.

En general, el término "tratamiento" significa afectar a un sujeto, tejido o célula para obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado e incluye: (a) prevenir que la enfermedad se produzca en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad, pero que aún no se ha diagnosticado que la tiene; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo o (c) aliviar o mejorar los efectos de la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los efectos de la enfermedad.

El término "sujeto" se refiere a cualquier animal que tenga una enfermedad que requiera el tratamiento con el compuesto de fórmula I.

5 Además de los primates, tales como los seres humanos, pueden tratarse otros diversos mamíferos usando los compuestos y las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos incluyendo, pero no limitados a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o murinas. Sin embargo, la invención también puede practicarse en otras especies, tales como especies aviares (por ejemplo, pollos).

10 El término "administración" debe entenderse que significa proporcionar un compuesto de la invención a un sujeto que necesita tratamiento.

15 La expresión "enfermedades asociadas a cinasas" se refiere a un trastorno o trastornos que son resultado directo o indirecto o se agravan por la actividad cinasa anormal, en particular la actividad de las cinasas JAK o las aurora, y/o que se alivian mediante la inhibición de una o más de estas enzimas cinasas.

20 En una realización preferida, la patología asociada a cinasas implica una o más de las cinasas JAK, JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En una realización particularmente preferida, la enfermedad implica la cinasa JAK2 o la JAK3. Dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, las enumeradas en la Tabla a continuación.

Activación de la vía JAK/STAT en diversas patologías

Tipo de enfermedad	Tipos celulares implicados	Citocinas implicadas	Cinasa JAK implicada	Características
Atopia Asma alérgica, dermatitis atópica (eccema), rinitis alérgica,	Mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, linfocitos B,	IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-13	JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2	Activación de los linfocitos B por los linfocitos T seguida de la activación de mastocitos residentes y eosinófilos mediada por IgE
IMC Dermatitis alérgica de contacto, neumonitis por hipersensibilidad	Linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, neutrófilos	IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN γ , TNF, IL-7, IL-13,	JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2	Activación de linfocitos B y/o T _H . Activación de macrófagos/granulocitos
Enfermedades autoinmunes Esclerosis múltiple, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis juvenil, síndrome de Sjögren, esclerodermia, polimiositis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica	Linfocitos B, linfocitos T, monocitos, macrófagos, neutrófilos, mastocitos, eosinófilos,	IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-13, IFN γ , TNF, GM-CSF, G-CSF,	JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2	Producción de citocinas (por ejemplo TNF α/β , IL-1, CSF-1, GM-CSF), activación de linfocitos T, activación de linfocitos B, activación de JAK/STAT
Trasplante Rechazo de aloinjerto EICH	Linfocitos T, linfocitos B, macrófagos	IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-13, TNF	JAK1, JAK2, JAK3	Necrosis mediada por macrófagos/linfocitos T, apoptosis mediada por linfocitos T _c , opsonización/necrosis del injerto ajeno mediada por linfocitos B/Ig
Enfermedades Virales				
Virus de Epstein Barr (VEB)	Linfocitos	Citocinas virales, IL-2,	JAK1, JAK2, JAK3	Mediación de JAK/STAT
Hepatitis B	Hepatocitos			
Hepatitis C	Hepatocitos			
VIH	Linfocitos			
VLTH 1	Linfocitos			
Virus de la varicela-zoster (VVZ)	Fibroblastos			

Virus del Papiloma Humano (VPH)	Células epiteliales			
Enfermedades hiperproliferativas – cáncer				
Leucemia	Leucocitos	Diversas citocinas autocrinas, Activación intrínseca	JAK1, JAK2, JAK3	Producción de citocinas, activación de JAK/STAT
Linfoma	Linfocitos			
Mieloma Múltiple	Diversos			
Cáncer de próstata	Diversos			
Cáncer de mama	Diversos			
Linfoma de Hodgkins	Diversos			
Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B	Diversos			
Cáncer de pulmón	Diversos			
Hepatoma	Diversos			
Melanoma metastásico	Diversos			
Glioma	Diversos			
Enfermedades mieloproliferativas	Hematopoyéticas	Interleucina-3, eritropoyetina, trombopoyetina	Mutación de la JAK2	Activación de JAK/STAT
Policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitemia, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática, leucemia mielógena crónica				
Enfermedad vascular	Células endoteliales, células del músculo liso incluyendo células del músculo liso de la arteria pulmonar, miocitos cardíacos, fibroblastos, células endoteliales	IL-6, angiotensina II, LIF, TNF alfa, serotonina, caveolina 1	JAK1, JAK2, TYK2	Activación de JAK/STAT
Enfermedad metabólica	Adipocitos, células pituitarias, neuronas, monocitos	Leptina	JAK2	Activación de JAK/STAT

- La expresión "enfermedad inmunitaria e inflamatoria" se refiere a una enfermedad inmunitaria, inflamatoria o autoinmune, incluyendo, pero no limitada a, artritis reumatoide, poliartritis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, gota,
- 5 asma, bronquitis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, colitis mucosa, colitis ulcerosa, colitis diabética, enfermedad de Crohn, trastornos autoinmunes de la tiroides, gastritis, esofagitis, hepatitis, pancreatitis, nefritis, psoriasis, eczema, acné vulgaris, dermatitis, urticaria, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Lou Gehrig, enfermedad de Paget, sepsis, conjuntivitis, catarro renal, artrorreumatismo crónico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- 10 (SRIS), polimiositis, dermatomiositis (DM), poliarteritis nodosa (PN), trastorno mixto del tejido conectivo (TMTC), síndrome de Sjogren, síndrome de Crouzon, acondroplasia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, vasculitis, displasia tanatofórica, resistencia a la insulina, diabetes de tipo I y complicaciones de la diabetes y síndrome metabólico.
- 15 La expresión "enfermedades hiperproliferativas" incluye el cáncer y las patologías mieloproliferativas tales como las patologías proliferativas celulares, incluyendo pero no limitadas a: las Cardíacas: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmonares:

carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinales: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomioma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilms [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hepáticas: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Óseas: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor maligno de las células gigantes, cordoma, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de las células gigantes, Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicas: útero (cáncer de endometrio), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosa tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides [rhabdomyosarcoma embrionario]), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológicas: sangre (leucemia mielóide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma de no-Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, Glándulas suprarrenales: neuroblastoma y Enfermedades mieloproliferativas tales como policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitopenia, trombocitemia esencial (TE), metaplasia mielóide agnogénica (MMA), también denominada mielofibrosis idiopática (MFI) y leucemia mielógena crónica (LMC).

La expresión "enfermedades vasculares" se refiere a enfermedades incluyendo, pero no limitadas a, las enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, trastornos trombóticos, ictus, fenómeno de Raynaud, síndrome POEMS, angina, isquemia, migraña, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca, reestenosis, aterosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda, infarto de miocardio, enfermedades isquémicas del corazón, riñón, hígado y cerebro e hipertensión arterial pulmonar.

Las enfermedades preferida para los inhibidores selectivos de la JAK2 incluyen las enfermedades inmunitarias e inflamatorias tales como las enfermedades autoinmunes, por ejemplo, dermatitis atópica, asma, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis, síndrome de Crouzon, acondroplasia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, vasculitis, displasia tanatófica y diabetes; trastornos hiperproliferativos tales como el cáncer, por ejemplo, el cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de hígado tal como el hepatoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello tal como el glioma, cáncer de piel tal como el melanoma metastásico, leucemia, linfoma, mieloma múltiple y enfermedades mieloproliferativas tales como la policitemia vera, mielofibrosis, trombocitopenia, trombocitemia esencial (TE), metaplasia mielóide agnogénica (MMA), también denominada mielofibrosis idiopática (MFI) y leucemia mielógena crónica (LMC) y enfermedades vasculares tales como la hipertensión, hipertrofia, ictus, fenómeno de Raynaud, síndrome POEMS, angina, isquemia, migraña, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca, reestenosis, aterosclerosis e hipertensión arterial pulmonar.

Son enfermedades preferidas para los compuestos que inhiben selectivamente tanto la JAK1 como la JAK2 las enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer por ejemplo el cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de hígado tal como el hepatoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, tal como el glioma, cáncer de piel tal como el melanoma metastásico, leucemia, linfoma y mieloma múltiple.

Son enfermedades preferidas para los inhibidores selectivos de la JAK3 las enfermedades inmunológicas e inflamatorias tales como el lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerodermia, esclerosis múltiple, neuritis autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, resistencia a la insulina, diabetes de tipo I y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, asma, dermatitis atópica, trastornos tiroideos autoinmunes, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer y otras indicaciones en las que la inmunosupresión puede ser deseable tales como los trasplantes de órganos. Además, los inhibidores específicos de la JAK3 pueden encontrar aplicación en los tratamientos terapéuticos para enfermedades hiperproliferativas tales como la leucemia y el linfoma donde la JAK3 está hiperactivada.

65

Dosificaciones

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de fórmula I que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que esté buscando el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional clínico.

En el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren la inhibición de cinasas, un nivel de dosificación adecuado será, generalmente, de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del principio activo. La dosificación puede seleccionarse, por ejemplo a cualquier dosis dentro de cualquiera de estos intervalos, para la eficacia terapéutica y/o el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se trata. Los compuestos se administrarán preferentemente en una pauta de 1 a 4 veces por día, preferentemente una o dos veces por día.

Se entenderá que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y del hospedador que se somete a la terapia.

Con el fin de ejemplificar la naturaleza de la presente invención de manera que pueda entenderse más claramente, se proporcionan los siguientes ejemplos no limitantes.

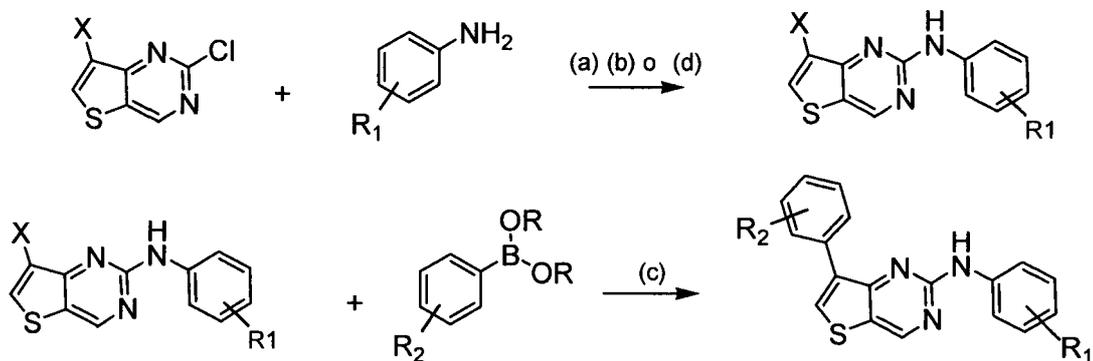
30 EjemplosSíntesis de los compuestos

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia y como se describe en los procedimientos de síntesis y experimentales que se muestran a continuación para los compuestos seleccionados.

Definiciones:

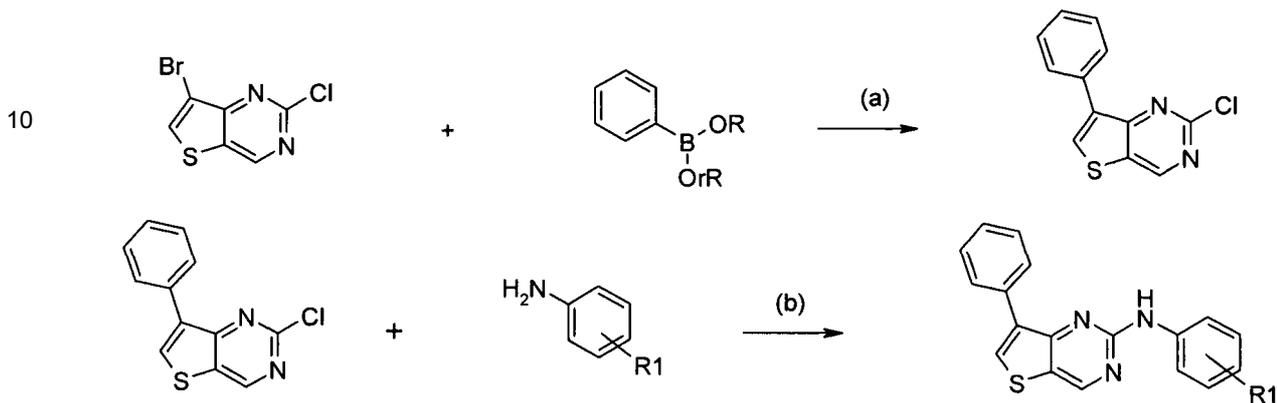
40	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DCM	diclorometano
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
45	<i>n</i> -PrOH	<i>n</i> -propanol
	ACN	acetonitrilo
	EDC.HCl	clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida
	HOBT	<i>N</i> -hidroxibenzotriazol
	TEA	triethylamina
50	DIPEA	diisopropiletilamina
	<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -tolueno sulfónico
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	THF	tetrahidrofurano
55	<i>t</i> -BuOK	terc butóxido de potasio
	Pd(dppf)Cl ₂	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
	EtOAc	acetato de etilo

Esquemas generalizados de reacción

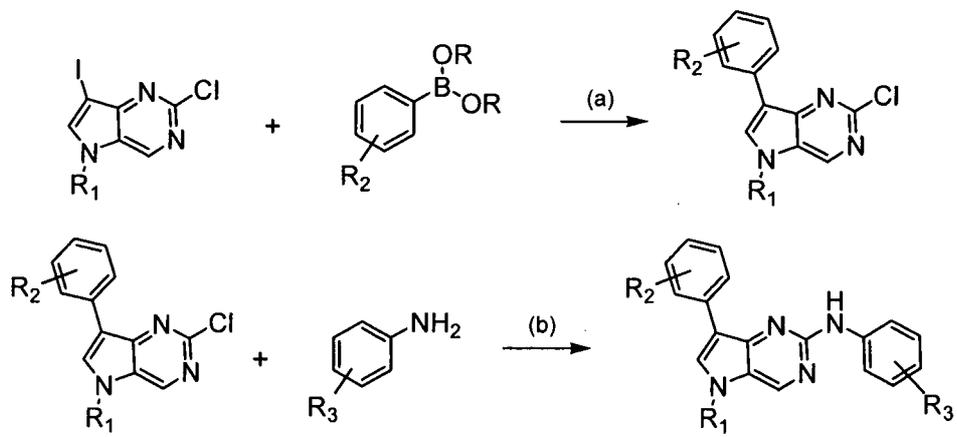


X=I, Br
R=H, (CH₃)₂CC(CH₃)₂

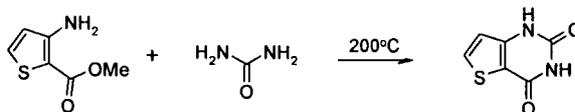
5 (a) p-TsOH.H₂O, 1,4-dioxano, microondas a 170 °C durante 50 minutos; (b) DIPEA (2,5 equiv.), NMP, microondas a 240 °C durante 25 min; (c) Pd[PPh₃]₄ (0,05 equiv.), tolueno, *n*-PrOH, Na₂CO₃ 2 M (ac.), 90 °C, (d) t-BuOK, THF, 65 h a reflujo.



15 (a) Pd[PPh₃]₄ Na₂CO₃, tolueno/isopropanol, reflujo. (b) t-BuOK, reflujo de THF.



20 R=H, (CH₃)₂CC(CH₃)₂
(a) Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.), DMF, 100 °C, Na₂CO₃ 2 M (ac.) atmósfera de N₂; (b) NMP, DIPEA (2,5 equiv.), microondas a 240 °C durante 5 h.

Formación del núcleo de Tienopirimidina

- 5 Se calentaron metil-3-amino-2-tiofenocarboxilato (20 g, 127 mmol) y urea (44 g, 732 mmol) durante 2 h a 200 °C. Los sólidos obtenidos se disolvieron NaOH ac. 5 % (500 ml) y se filtró la solución de color amarillo. La solución básica se acidificó a pH 5,5 mediante la adición gota a gota de HCl 2 M y el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el producto en forma de un sólido de color crema/blanco (19,7 g, 92 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): 11,28 (s a, 2H), 8,03 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); EMBR (IEN): *m/z* calculado para [M-H]⁻ 166,99 encontrado 167,1.



- 15 A una suspensión de uracilo (5 g, 29 mmol) en POCl₃ (40 ml) se le añadió diisopropiletilamina (13 ml, 74 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después, se retiró el exceso de POCl₃ y de diisopropiletilamina por destilación a presión reducida y el sólido de color marrón obtenido se disolvió en cloroformo y se repartió en agua. La fase acuosa se hizo básica por la adición de NaOH 5 M y se extrajo dos veces adicionales con cloroformo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en forma de un sólido de color marrón pálido (6,05 g, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,16 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H); EMBR (IEN): *m/z* calculado para [M+H]⁺ 204,94, 206,94 encontrado 205,1, 207,0.



- 25 A una solución del dicloruro (11,9 g, 58 mmol) en EtOAc (250 ml) y EtOH (250 ml) se le añadieron Pd/C al 10 % (1,5 g) y NaHCO₃ (11 g, 130 mmol). La reacción se evacuó a una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron Pd/C al 10 % (560 mg) y NaHCO₃ (5,6 g, 66 mmol) adicionales y la hidrogenación continuó durante 19 h adicionales. Los sólidos se retiraron mediante filtración a través de Celite, después, la concentración del filtrado proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino (9,51 g, 96 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 9,14 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H).



- 35 El tiofeno (7,9 g, 47 mmol), el ácido periódico (5,3 g, 23 mmol) e ICl (11,4 g, 70 mmol) se mezclaron en ácido acético (60 ml) y se calentaron a 80 °C durante 2 h. Después, la reacción se repartió entre agua y EtOAc y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secaron (MgSO₄) se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidina. La cromatografía ultrarrápida usando CHCl₃ como eluyente proporcionó 2-cloro-7-yodo-tieno[3,2-d]pirimidina en forma de un sólido de color amarillo (5,15 g, 37 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 9,11 (s, 1H), 8,23 (s, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): 154,1, 153,9, 140,4, 140,3, 128,9, 80,1; EMBR (IE): *m/z* calculado para [M]⁺ 295,87, 297,87 encontrado 295,90, 297,90.



- 45 A una solución del tiofeno (5 g, 29 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadieron bromo (2,25 ml, 44 mmol) y ácido periódico (3,3 g, 14 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, después se vertió en acetato de etilo y se repartió en agua y suficiente tiosulfato acuoso para liberar el color del bromo. La capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con acetato de etilo y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar, 7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidina, en forma de un sólido de color crema/marrón (5,46 g, 75 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,09 (s, 1H); EMBR (IEN): *m/z* calculado para [M+H]⁺ 248,89, 250,89 encontrado 248,9, 250.

Ejemplo 1- Síntesis del compuesto 21

Una mezcla de 2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidina (500 mg, 1,69 mmol), 3-nitroanilina (280 mg, 2,03 mmol), p-TsOH.H₂O (323 mg, 1,69 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó en un microondas a 170 °C durante 50 min, tiempo después del cual se formó un precipitado de color amarillo. Se añadió agua (20 ml) y el sólido se recogió por centrifugación y separación por decantación del líquido. El sólido se lavó con agua (10 ml, 2 veces) y después con éter (10 ml, 3 veces) y después se secó por destilación azeotrópica dos veces con tolueno. Esto proporcionó el compuesto 21 en forma de un sólido de color amarillo (452 mg, 67 %).

10 Ejemplo 2- Síntesis del compuesto 20

A una mezcla del compuesto 21 (90 mg, 0,226 mmol), ácido fenilbórico (33 mg, 0,27 mmol) y Pd[PPh₃]₄ (13 mg, 0,0112 mmol) se le añadió tolueno (1,65 ml), *n*-propanol (0,54 ml) seguido de Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,34 ml, 68 mmol). Después, la suspensión resultante se calentó a 90 °C durante 2 h. El análisis mediante cromatografía en capa fina sugirió que no se había producido ninguna reacción. Después, se añadió *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y la solución homogénea resultante se calentó a 90 °C durante 4 h adicionales. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron dos veces con agua, salmuera y después se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano al 100 % como eluyente para proporcionar el compuesto 20 en forma de un sólido de color amarillo brillante (35 mg, 45 %).

25 Ejemplo 3- Síntesis del compuesto 1

Una mezcla de 2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidina (593 mg, 2,0 mmol), 4-morfolinoanilina (500 mg, 2,8 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,87 ml, 5,0 mmol) en NMP (13 ml) se calentó en un microondas a 240 °C durante 25 minutos. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con ácido cítrico acuoso al 2 %, agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 15-30 %/diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto 1 en forma de un sólido de color amarillo brillante (618 mg, 70 %).

30 Ejemplo 4- Síntesis del compuesto 2

A una mezcla del compuesto 1 (198 mg, 0,45 mmol), éster 4-aminofenil bórico (118 mg, 0,54 mmol) y Pd[PPh₃]₄ (26 mg, 0,022 mmol) se le añadieron tolueno (3,3 ml) y *n*-propanol (1,1 ml) seguido de Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,675 ml, 1,35 mmol). Después, la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos combinados se lavaron dos veces con salmuera después se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 30-50 %/diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto 2 en forma de un sólido de color amarillo brillante (125 mg, 69 %).

40 Ejemplo 5- Síntesis del compuesto 3

A una suspensión del compuesto 2 (95 mg, 0,235 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (100 µl, 0,717 mmol) seguida de ácido acrílico (32 µl, 0,467 mmol). Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC.HCl) (68 mg, 0,35 mmol) seguido de 4-dimetilaminopiridina (3 mg) y la mezcla se agitó durante 16 h. Se añadió más EDC.HCl (22 mg, 0,115 mmol) seguido de *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y la agitación continuó durante 24 h adicionales. La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (100 ml), formándose mucho precipitado en la capa acuosa. La capa orgánica se separó por decantación, la fase acuosa se filtró y el sólido resultante se lavó con agua (5 ml, 2 veces), después con acetato de etilo (15 ml) para proporcionar el compuesto 3 en forma de un sólido de color amarillo (34 mg, 32 %). La fase orgánica se concentró para proporcionar producto de baja pureza adicional (134 mg).

45 Ejemplo 6- Síntesis del compuesto 26

55 A una solución del compuesto 21 (398 mg, 1,0 mmol) en metanol (10 ml) y NMP (10 ml) se le añadió HCl concentrado (1,6 ml) seguido de SnCl₂·2H₂O (1,13 g, 5,0 mmol). Después, la suspensión de color amarillo resultante se calentó a 65 °C durante 1,25 h, tiempo después del cual se obtuvo una solución homogénea de color rojo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo y la capa acuosa se ajustó a pH 10 con amoníaco acuoso al 28 %. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron dos veces con agua, salmuera y después se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto 26 en forma de un sólido naranja/marrón (382 mg, 104 %), que contiene una cantidad trazas de NMP.

Ejemplo 7- Síntesis del compuesto 22

A una mezcla del compuesto 26 (60 mg, 0,126 mmol supuestos), ácido 2-etilbencenobórico (23 mg, 0,153 mmol) y Pd[PPh₃]₄ (7,3 mg, 0,0063 mmol) se le añadieron tolueno (0,9 ml) y *n*-propanol (0,3 ml) seguido de Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,19 ml, 0,38 mmol). Después, la mezcla se calentó a 90 °C durante 30 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera y después se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 40 %/éter de petróleo como eluyente para proporcionar el compuesto 22 en forma de una espuma de color amarillo (38 mg, 86 %).

Ejemplo 8- Síntesis del compuesto 4

A una mezcla del compuesto 1 (400 mg, 0,91 mmol), ácido 3-aminofenilbórico (150 mg, 1,1 mmol) y Pd[PPh₃]₄ (53 mg, 0,046 mmol) se le añadieron tolueno (6,7 ml) y *n*-propanol (2,3 ml) seguido de Na₂CO₃ acuoso 2 M (1,37 ml, 2,74 mmol). Se calentó entonces la mezcla a 90 °C durante 20 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo cinco veces con cloroformo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera después se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 30-60 %/diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto 4 en forma de un sólido de color amarillo brillante (168 mg, 46 %).

Ejemplo 9- Síntesis del compuesto 5

A una solución del compuesto 4 (77 mg, 0,19 mmol), ácido acrílico (16 µl, 0,233 mmol) y HATU (72 mg, 0,19 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a 0 °C se le añadió *N,N'*-diisopropiletilamina (67 µl, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 h, después se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 16 h adicionales. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 50 %/diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto 5 en forma de un sólido de color amarillo (36 mg, 41 %).

Ejemplo 10- Síntesis del compuesto 11

A una solución del compuesto 1 (100 mg, 0,228 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (97 mg, 0,343 mmol) en DMF (3 ml) y Na₂CO₃ ac. 2 M (350 µl) se le añadió Pd[PPh₃]₄ (26 mg, 0,22 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 15 h, después se enfrió, se diluyó con agua (~20 ml) y los sólidos recogidos mediante filtración. El producto en bruto se disolvió en metanol/DMF caliente, se filtró, después se cristalizó en metanol/DMF y agua para proporcionar el compuesto 11 en forma de un sólido de color gris/verde (77,5 mg, 78 %).

Los compuestos 29 y 30 se prepararon siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.

Ejemplo 11- Síntesis del compuesto 8

A una solución del compuesto 1 (150 mg, 0,34 mmol) en metanol (10 ml) y trietilamina (143 µl, 1,03 mmol) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,03 mmol). La reacción se evacuó a una atmósfera de monóxido de carbono y se calentó a reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el material en bruto. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 30-70 %/DCM como eluyente proporcionó el compuesto 1 (61 mg, 40 %), así como el compuesto 8 que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (51 mg, 68 % basado en el compuesto 1 recuperado).

Ejemplo 12- Síntesis del compuesto 17

A una solución del compuesto 8 (40 mg, 0,1 mmol) en THF (3 ml) y metanol (1 ml) se le añadieron agua (1 ml) e hidróxido de litio (8 mg, 0,3 mmol). La reacción se agitó a ta durante 17 h, a continuación, se añadieron ~5 ml de ácido cítrico ac. al 5 % y el metanol y THF se retiraron. El precipitado que se formó se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el ácido en forma de un sólido de color amarillo (37,5 mg, 98 %). A una suspensión del ácido (37 mg, 0,1 mmol) en DCM (2 ml) y DMF (1 ml) se le añadió trietilamina (72 µl, 0,52 mmol) y HATU (59 mg, 0,16 mmol). La reacción se sometió a ultrasonidos durante un minuto y después se añadió clorhidrato de aminoacetonitrilo (19,3 mg, 0,2 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ ac. saturado, las capas se repartieron y la capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con EtOAc. Las fracciones acuosas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto 17 en forma de un sólido de color amarillo (35 mg, 86 %).

Ejemplo 13- Síntesis del compuesto 7

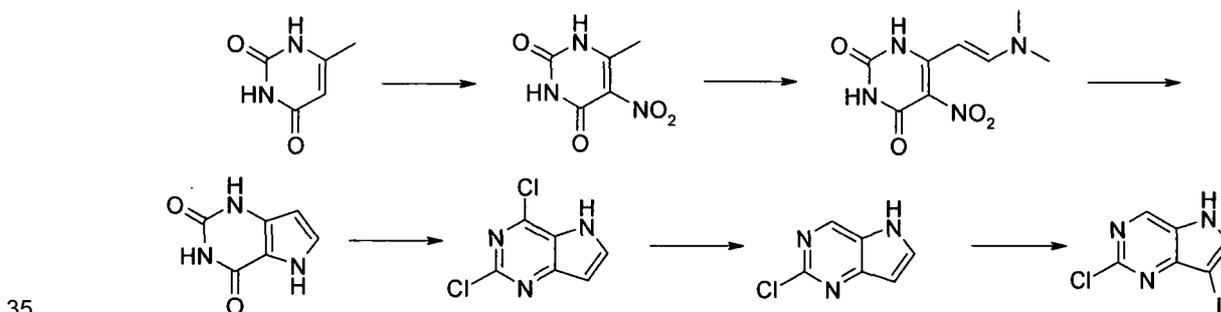
A una solución de 2-clorotieno[3,2-d]pirimidina (150 mg, 0,87 mmol) y 4-morfolinoanilina (188 mg, 1,05 mmol) en NMP (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (337 μ l, 1,93 mmol). La reacción se calentó a 250 °C en un reactor de microondas durante 20 min, después se diluyó con EtOAc y ácido cítrico ac. al 5 %. La capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución NaHCO₃ ac. sat., se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 30-70 %/DCM como eluyente proporcionó después el producto, en forma de una goma de color naranja. La trituración con EtOAc tres veces y la recolección del sólido fino proporcionó el compuesto 7 en forma de un sólido de color amarillo oscuro (26 mg, 10 %).

Ejemplo 14- Síntesis del compuesto 25

A una solución de ácido 2-cianoacético (14 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (46 μ l, 0,33 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HATU (46 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante un minuto. La solución de ácido activado después se añadió al compuesto 4 (45 mg, 0,11 mmol), se lavó con DCM (1 ml, 2 veces) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ ac. sat. y la capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El sólido vítreo obtenido se sometió a ultrasonidos con DCM:éter dietílico 1:1 y el polvo obtenido se lavó dos veces adicionales con éter dietílico para proporcionar el compuesto 16 en forma de un sólido de color amarillo/verde (33,1mg, 63 %).

Ejemplo 15- Síntesis del compuesto 25

A una solución del compuesto 1 (123 mg, 0,28 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-(terc-butil)benzenosulfonamida (143 mg, 0,42 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadieron n-propanol (1 ml), NaHCO₃ ac. 2 M (420ml) y Pd[PPh₃]₄ (32 mg, 0,03 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 9 h, después se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con EtOAc y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 50-100 %/éter de petróleo como eluyente después proporcionó el compuesto 25 en forma de un sólido de color amarillo pálido (100 mg, 68 %).

Preparación de 2-cloro-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina

El procedimiento se adaptó del descrito en *J. Med. Chem.* 1976, 19, 1072. Se añadió 6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (7,0 g, 55,56 mmol) a ácido sulfúrico concentrado (26 ml) enfriado en hielo a una velocidad de manera que la temperatura interna no superase los 40 °. A esta mezcla se le añadió ácido nítrico fumante (5,2 ml) gota a gota mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15 °. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se vertió en 100 ml de hielo picado. Después de agitarse durante 10 min, el sólido se recogió y se lavó con agua fría y después se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo. Se obtuvo un sólido de color amarillo-verde de 6-metil-5-nitropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (7,92 g, 83 %).

El procedimiento se adaptó del descrito en *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2536. Se añadió dimetilformamida-dimetil acetal (4 ml, 30,05 mmol) a una suspensión calentada (80 °) de 6-metil-5-nitropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3 g, 17,54 mmol) en dimetilformamida (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 140 ° durante 30 min y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con acetato de etilo después se secó al vacío para proporcionar 6-[(e)-2-(dimetilamino)vinil]-5-nitropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (2,62 g, 66 %).

Una suspensión de 6-[(e)-2-(dimetilamino)vinil]-5-nitropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (1,43 g, 6,36 mmol) en ácido acético (23 ml) se calentó a 80 ° después se añadió polvo de cinc (2 g, 30,77 mmol) lentamente durante 1 h. La suspensión resultante se calentó durante 1 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración y después se lavó con ácido acético. El sólido se transfirió a un vaso de precipitados y se lavó con agua (25 ml), se recogió y después se disolvió en hidróxido de sodio (5 %, 10 ml). Esta solución se calentó a 70 ° y se agitó durante 30 min. Se añadió ácido acético hasta pH 5-6 después el precipitado se recogió y se lavó con

agua fría y después etanol. El sólido resultante se secó al vacío para proporcionar 1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona (0,62 g, 65 %).

5 Una suspensión de 1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona (0,38 g, 2,52 mmol) en oxicluro de fósforo (30 ml) se calentó a 120 ° durante 6 h durante las cuales la mezcla se volvió transparente y homogénea. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el exceso de oxicluro de fósforo se retiró al vacío. El residuo se enfrió en hielo, se añadió hidróxido de amonio frío (30 ml, pH = 8) y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado se recogió y se lavó con agua fría. El sólido se secó al vacío para proporcionar 2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (0,33 g, 70 %).

10 A una solución de 2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (6,6 g, 35,3 mmol) en etanol (200 ml) se le añadió de hidrógeno carbonato de sodio (2,96 g) y paladio sobre carbono (10 %, 0,66 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró después el filtrado se absorbió sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con cloroformo/metanol 4/1, proporcionó 2-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (3,3 g, 61 %). También se recuperó de la columna 5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (1,5 g).

15 A una suspensión de 2-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (3,55 g, 23,2 mmol) en agua (200 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (19,2 g). Se añadió una solución de yoduro de potasio (16,41 g, 98,9 mmol) y yodo (5,78 g, 22,8 mmol) en agua (25 ml) gota a gota, después se dejaron agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con cloroformo/metanol de 25/1 a 20/1, para proporcionar 2-cloro-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (5,33 g, 83 %). RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 12,50 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,20 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): 143,2, 143,0, 139,7, 139,5, 126,5, 56,2; EMBR (IE): *m/z* calculado para [M]⁺ 278,91, 280,91 encontrado 278,95, 280,95.

25 Ejemplo 16- Síntesis del compuesto 33

Etapa 1. Preparación de 2-cloro-7-yodo-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina

30 A una suspensión de 2-cloro-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (1 g, 3,57 mmol, 1,0 equiv.) y NaOH (0,430 mg, 10,73 mmol, 3,0 equiv.) en DCM (28 ml) se le añadió yodometano (0,66 g, 4,6 mmol, 1,3 equiv.) y bromuro de tetrabutilamonio (0,116 g, 0,36 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió agua dentro y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y de la evaporación, el residuo de color amarillo se trituró con una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,73 g, 70 %). RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 3,94 (s, 3H); EMBR (IE): *m/z* calculado para [M+H]⁺ 293,93 encontrado 294,1.

Etapa 2. Preparación de N-[3-(2-cloro-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil]metanosulfonamida

40 A una solución de 2-cloro-7-yodo-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (0,140 g, 0,48 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (6 ml) se le añadió ácido 3-metanosulfonilaminofenilbórico (0,124 g, 0,576 mmol, 1,2 equiv.) seguido de Na₂CO₃ acuoso (2 M, 0,7 ml, 1,44 mmol, 3,0 equiv.). Un flujo de nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla durante 15 a 20 min antes de añadir Pd[PPh₃]₄ (0,055 g, 0,048 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla después se calentó hasta 100 °C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente se añadió una gran cantidad de agua (aproximadamente 60 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Después de la evaporación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo/acetato de etilo (1:4) como eluyente. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (110 mg, 68 %). EMBR (IE): *m/z* calculado para [M+H]⁺ 337,05 encontrado 337,2.

50 Etapa 3 Preparación del compuesto 33

55 El compuesto N-[3-(2-cloro-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil]metanosulfonamida (100 mg, 30 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en NMP (1,2 ml). A la solución se le añadió 4-morfolinoanilina (74 mg, 0,48 mmol, 1,4 equiv.) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,132 ml, 0,75 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 240 °C durante 35 min. Después, se tomó una alícuota y se analizó mediante CLEM. El análisis por CLEM mostró poca reacción por lo que después la mezcla se calentó adicionalmente a 240 °C durante 5 h. A la mezcla resultante de color negro después se le añadió una gran cantidad de agua. La suspensión acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se evaporaron para proporcionar un residuo de color negro. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo 9:1) proporcionó un sólido de color blanco que se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 33 (3,4 mg, 2 %).

El compuesto 34 se preparó utilizando los procedimientos descritos anteriormente.

Ejemplo 17- Síntesis del compuesto 12

5 A una solución del Compuesto 1 (100 mg, 0,228 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida (106 mg, 0,34 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron NaHCO₃ ac. 2 M (350 µl) y Pd[PPh₃]₄ (26 mg, 0,02 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 15 h, se dejó enfriar y después se diluyó con agua (20 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó al aire. El producto en bruto se redisolvió en metanol/DMF caliente, se filtró en caliente y después se añadió agua suficiente para hacer que la solución se enturbie. Después de enfriarse a temperatura ambiente y después adicionalmente en un baño de hielo, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire, seguido de secado adicional a presión reducida. Esto proporcionó el compuesto 12 en forma de un sólido de color amarillo/marrón (65 mg, 57 %).

Ejemplo 18- Síntesis del compuesto 14

15 A una solución del Compuesto 1 (100 mg, 0,228 mmol) y ácido N-4-metanosulfonamida fenilbórico (74 mg, 0,34 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron NaHCO₃ ac. 2 M (350 µl) y Pd[PPh₃]₄ (26 mg, 0,02 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 15 h, se dejó enfriar y después se diluyó con agua (20 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó al aire. El producto en bruto se redisolvió en metanol/DMF caliente, se filtró en caliente y después se añadió agua suficiente para hacer que la solución se enturbie. Después de enfriarse a temperatura ambiente y después adicionalmente en un baño de hielo, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire, seguido de secado adicional a presión reducida. Esto proporcionó el Compuesto 14 en forma de un sólido de color amarillo/verde (66 mg, 60 %).

Ejemplo 19- Síntesis del compuesto 15

25 A una solución del Compuesto 1 (100 mg, 0,228 mmol) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (86 mg, 0,34 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron NaHCO₃ ac. 2 M (350 µl) y Pd[PPh₃]₄ (26 mg, 0,02 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 15 h, se dejó enfriar y después se diluyó con agua (20 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó al aire. El producto en bruto se redisolvió en metanol/DMF caliente, se filtró en caliente y después se añadió agua suficiente para hacer que la solución se enturbie. Después de enfriarse a temperatura ambiente y después adicionalmente en un baño de hielo, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire, seguido de secado adicional a presión reducida. Esto proporcionó el Compuesto 15 en forma de un sólido de color marrón (54 mg, 55 %).

Ejemplo 20- Síntesis del compuesto 19

35 A una solución del Compuesto 1 (100 mg, 0,228 mmol) y 1-etil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)urea (128 mg, 0,34 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron NaHCO₃ ac. 2 M (350 µl) y Pd[PPh₃]₄ (26 mg, 0,02 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 15 h, se dejó enfriar y después se diluyó con agua (20 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó al aire. El producto en bruto se redisolvió en metanol/DMF caliente, se filtró en caliente y después se añadió agua suficiente para hacer que la solución se enturbie. Después de enfriarse a temperatura ambiente y después adicionalmente en un baño de hielo, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire, seguido de secado adicional a presión reducida. Esto proporcionó el Compuesto 19 en forma de un sólido de color amarillo (45 mg, 41 %).

Ejemplo 21- Síntesis del compuesto 28

45 A una suspensión del compuesto 19 (40 mg, 0,072 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) en un tubo para microondas se le añadió NaOH ac. 2 M (200 µl). La mezcla se procesa en un reactor de microondas (potencia = 300 W, temp = 180 °C) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM (4 veces). La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto 28 en forma de un sólido de color marrón claro (18 mg, 51 %).

Ejemplo 22- Síntesis del compuesto 31

55 A una solución del compuesto 18 (0,11 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (80 mg, 0,25 mmol) seguido de bromoacetonitrilo (15 µl, 0,22 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 horas, después se vertió en agua, se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con THF (3 veces). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se disolvió parcialmente en éter y después se diluyó con dos volúmenes de éter de petróleo. El sólido se recogió mediante filtración y se secó. Esto proporcionó el compuesto 31 en forma de un sólido de color marrón (15 mg, 26 %).

60 El compuesto 32 se preparó usando los procedimientos descritos anteriormente.

Ejemplo 23- Síntesis del Compuesto 9

Una solución de 2-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0,65 mmol), p-morfolino-anilina y p-TsOH.H₂O (150 mg, 0,78 mmol) en dioxano se calentó a reflujo durante 3 días. El dioxano se retiró al vacío y se añadió acetato de etilo. La solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado y después con ácido cítrico acuoso al 2 %. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo 4:1) para proporcionar el compuesto 9 (10 mg, 5 %).

Ejemplo 24- Síntesis del compuesto 61

A una solución de 7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidina (1,18 g, 4,7 mmol) y 4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilina (1,27 g, 6,15 mmol) en THF (15 ml) se le añadió t-butoxido de potasio (637 mg, 5,68 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 65 horas, después se enfrió y se vertió en acetato de etilo/agua. La capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar una goma de color marrón/naranja. La cromatografía en gel de sílice usando metanol al 5 %, amoníaco acuoso al 0,5 % en acetato de etilo como eluyente proporcionó el compuesto 61 en forma de un aceite de color amarillo/naranja que solidificó en reposo (459 mg, 23 %).

Ejemplo 25- Síntesis del compuesto 71

A una solución del compuesto 61 (100 mg, 0,24 mmol) y *N*-terc-butil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0,61 mmol) en tolueno (3 ml), *n*-propanol (0,5 ml) y carbonato de sodio acuoso (2 M, 1 ml, 0,2 mmol) se le añadió Pd[PPh₃]₄ (55 mg, 0,05 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante 18 horas y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo, después se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida usando diclorometano:metanol:amoníaco acuoso 89:10:1 al 0-100 % proporcionó el compuesto 71 en forma de un sólido vítreo de color naranja (32,4 mg, 25 %).

Ejemplo 26- Síntesis del compuesto 39

A una solución del compuesto 1 (100 mg, 0,23 mmol) y 2-isopropilanilina (48 µl, 0,34 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadieron t-butoxido de sodio (44 mg, 0,45 mmol), tris[dibencilidenacetona]dipaladio(0) (5,2 mg, 0,005 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (7,1 mg, 0,013 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, después se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 0-50 %/éter de petróleo como eluyente proporcionó el compuesto 39 en forma de un sólido de color amarillo (24,4 mg, 24 %).

Ejemplo 27- Síntesis del compuesto 49

Una alícuota (0,35 ml) de una solución de cloruro de 4-nitrosulfenilo en tolueno (50 mg/ml, 0,18 mmol) se añadió a una solución del compuesto 7 (50 mg, 0,17 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 4,5 horas a temperatura ambiente y se recogió el precipitado resultante. El filtrado se evaporó y se añadió al precipitado. El material combinado (56 mg) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (12 mg) seguido de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 49 (2,5 mg, 3 %).

Ejemplo 28- Síntesis del compuesto 101Etapas 1: Preparación de 2-cloro-7-feniltieno[3,2-d]pirimidina

Una mezcla de 7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidina (1,0 g, 4,0 mmol), ácido fenilbórico (0,6 g, 4,9 mmol), Pd[PPh₃]₄ (0,47 g, 0,4 mmol) y carbonato de sodio acuoso (2 M, 4,5 ml, 9,0 mmol) en tolueno (25 ml)/isopropanol (8 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 10 %, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El sólido resultante se sometió a ultrasonidos en éter dietílico (70 ml, 2 veces) y los lavados de éter combinados se evaporaron para proporcionar el producto en bruto (1,4 g), que todavía contenía material de partida y OPPh₃.

Etapas 2: Preparación del compuesto 101

Una mezcla de la 2-cloro-7-feniltieno[3,2-d]pirimidina en bruto de la etapa anterior (0,30 g, ~1,2 mmol), 3,4-dimetoxianilina (0,18 g, 1,2 mmol) y t-butoxido de potasio (0,26 g, 2,3 mmol) en THF (10 ml) se calentó a reflujo durante 35 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl (4 M, 0,5 ml) después el THF se retiró al vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua seguidos de más HCl (10 ml). La fase orgánica se retiró, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material resultante (0,30 mg) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0,13 g) seguida de cromatografía C18 para proporcionar el compuesto 101 (24 mg, 5 %) y el compuesto 100

(34 mg).

Análisis de los compuestos

- 5 Los datos de RMN ¹H se obtuvieron en un espectrómetro de RMN de 300 MHz Bruker. Los datos de CL EM se obtuvieron en un sistema de CL EM Waters que funciona con el control del software Masslynx y que consiste en un HPLC 2695Xe, un detector de PDA 2996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple ZQ en un intervalo de *m/z* de 100-650 con un voltaje de cono de 30 V, con gas de desolvatación de nitrógeno (500 l/h) y gas de cono (100 l/h), la temperatura de la fuente se establece en 120 °C y la temperatura de desolvatación se establece en 140 °C. Las condiciones de HPLC fueron una de las siguientes:
- 10 (a) Columna: EM C₁₈ XTerra, 3,5 micrómetros, 2,1 × 50°mm
Caudal: 0,25 ml/min
Gradiente de disolvente:

Tiempo	% de agua MilliQ	% de ACN	Curva
0	90	10	1
5	0	100	6
6	0	100	6
7	90	10	6
10	90	10	6

- 15 (b) Columna: EM C₁₈ XTerra, 3,5 micrómetros, 2,1 × 50°mm
Caudal: 0,25 ml/min
Gradiente de disolvente:

Tiempo	% de agua MilliQ	% de ACN	ácido fórmico al 0,5% (ac)	Curva
0	90	0	10	1
0,5	90	0	10	6
5,5	0	90	10	6
7,5	0	90	10	6
8,5	90	0	10	6
11,5	90	0	10	6

- 20 Ejemplo 29– Exploración enzimática

Dilución de los compuestos

- 25 Con fines de exploración, los compuestos (en DMSO al 100%) se calentaron a 37 °C durante al menos 20 minutos antes de su uso. Inicialmente, se hizo una solución madre 20 μM en tampón de ensayo, donde la concentración final de DMSO era del 0,3%. Después, las soluciones madre se diluyeron en OptiPlates de 384 pocillos (Packard) donde la concentración final del compuesto era 5 μM.

- 30 Producción de dominios tirosina-cinasa de las JAK

Los dominios cinasa de las JAK se produjeron usando los siguientes procedimientos:

JAK1

- 35 El dominio cinasa de la JAK1 humana se amplificó a partir de U937ARNm usando la reacción en cadena de la polimerasa con los siguientes cebadores:

- 40 XHOI-J1 5'-CCG CTC GAG ACT GAA GTG GAC CCC ACA CAT-3' [SEC. ID. N° 5]
J1-KPNI 5'-CGG GGT ACC TTA TTT TAA AAG TGC TTC AAA-3' [SEC. ID. N° 6]

Los productos de la PCR de la JAK1 se clonaron en el vector de destino pDest20 (Gibco). El plásmido de JAK1 después se transformó en células DH10Bac competentes (Gibco) y el baculovirus recombinante se preparó a través de la transfección de células de insecto Sf9.

45

JAK2

El dominio cinasa de la JAK2 humana se amplificó a partir de U937ARNm usando la reacción en cadena de la polimerasa con los siguientes cebadores:

5 SALI-jk2 5'-ACG CGT CGA CGG TGC CTT TGA AGA CCG GGA T-3' [SEC. ID. N° 7]
jk2-NOTI 5'-ATA GTT TAG CGG CCG CTC AGA ATG AAG GTC ATT T-3' [SEC. ID. N° 8]

10 Los productos de la PCR de la JAK2 se clonaron en el vector de destino pDest20 (Gibco). El plásmido de JAK2 después se transformó en células DH10Bac competentes (Gibco) y el baculovirus recombinante se preparó a través de la transfección de células de insecto Sf9.

JAK3

15 El dominio cinasa de la JAK3 humana se amplificó a partir de U937ARNm usando la reacción en cadena de la polimerasa con los siguientes cebadores:

20 XHOI-J3 5'-CCG CTC GAG TAT GCC TGC CAA GAC CCC ACG-3' [SEC. ID. N° 9]
J3-KPNI 5'-CGG GGT ACC CTA TGA AAA GGA CAG GGA GTG-3' [SEC. ID. N° 10]

Los productos de la PCR de la JAK3 se clonaron en el vector de destino pDest20 (Gibco). El plásmido de JAK3 después se transformó en células DH10Bac competentes (Gibco) y el baculovirus recombinante se preparó a través de la transfección de células de insecto Sf9.

25 Producción de dominios cinasa a gran escala

Las preparaciones de baculovirus de cada uno de los miembros de la familia JAK se infectaron en un litro de células Sf9 (*Spodoptera frugiperda*) (Invitrogen) cultivadas en medio sin suero SF900II (Invitrogen) hasta una densidad celular de aproximadamente 2×10^6 células/ml. Las células se infectaron con el virus en un cultivo celular hasta una proporción de solución madre de virus 20:1. Las células se recolectaron y se lisaron 48 horas después de la infección. Los dominios cinasa de las JAK marcados con GST se purificaron mediante cromatografía de afinidad en una columna de agarosa GSH (Scientifix).

35 Protocolos de ensayo

Los ensayos de cinasas se realizaron en OptiPlates de 384 pocillos (Packard) usando un kit de detección Alphascreen Protein Tyrosine KinaseP100. Los compuestos se preincubaron con dominio PTK purificado por afinidad en presencia de tampón de ensayo de fosfotirosina (HEPES 10°mM, pH 7,5, MgCl₂ 100°mM, NaCl 25°mM, vanadato de sodio 200°mM y Tween 20 al 0,1%) durante 20 minutos. Los compuestos después se incubaron con sustrato en presencia de ATP ya sea 80 o 625 µM durante 60 o 90 minutos. El sustrato utilizado fue ya sea el sustrato-1 con la secuencia biotina-EGPWLEEEEEAYGW-MDF-NH₂ [SEC. ID. N° 13] (concentración final 111 µM) o el sustrato-2 con la secuencia biotina-EQEDE-PEGDYFEWLEPE (concentración final 133 µM). Se añadieron perlas aceptoras de fosfotirosina AlphaScreen seguidas de perlas donadoras de estreptavidina a una concentración de 1/100 en tampón de terminación a cada pocillo en luz tenue y se incubaron durante 2-3 horas. Las placas AlphaScreen se leyeron en un instrumento Packard Fusión Alfa.

Resultados

50 Los resultados del ensayo enzimático y los datos estructurales de los compuestos seleccionados se proporcionan a continuación en la Tabla 1, donde +++ es <100 nM, ++ es <500 nM y + es <1 µM.

Ejemplo 30 – Exploración celular55 Dilución de los compuestos

Con fines de exploración, los compuestos se diluyeron en placas de 96 pocillos a una concentración de 20 µM. Las placas se calentaron a 37 °C durante 30 minutos antes de realizar el ensayo.

60 Establecimiento de la estirpe celular TEL:JAK2

65 La región de codificación que abarca los nucleótidos 1-487 de la TEL se amplificó mediante PCR usando los oligonucleótidos 5TEL (5'-GGA GGA TCC TGA TCT CTC TCG CTG TGA GAC-3') [SEC. ID. N° 14] y 3TEL (5'-AGGC GTC GAC TTC TTC TTC ATG GTT CTG-3') [SEC. ID. N° 15] y U937 ARNm como plantilla. Se incorporó un sitio de restricción BamHI en el cebador 5TEL y se incorporó un sitio de restricción Sal I en el cebador 3TEL. Las regiones que abarcan el dominio cinasa de la JAK2 (nucleótidos 2994-3914; JAK2F 5'-ACGC GTC GAC GGT GCC TTT GAA GAC CGG GAT-3' [SEC. ID. N° 16]; JAK2R 5'-ATA GTT TAG CGG CCG CTC AGA ATG AAG GTC ATT

T-3') [SEC. ID. N° 17] y de la JAK3 (nucleótidos 2520-3469; JAK3F 5'-GAA GTC GAC TAT GCC TGC CAA GAC CCC ACG ATC TT-3') [SEC. ID. N° 18] se generaron mediante PCR usando la ADN polimerasa Taq (Gibco/BRL) y U937 ARNm como plantilla. Se incorporó un sitio de restricción Sal I en el cebador directo de la JAK2 y la JAK3, se incorporó un sitio Not I en el cebador inverso de la JAK2 y se añadió un sitio Xba I al cebador inverso de la JAK3.

5 Se generó una fusión TEL/JAK2 mediante la digestión del producto TELPCR con las enzimas de restricción BamH I/Sal I, la digestión del producto de la PCR de la JAK2 con las enzimas de restricción Sal I/Not I, seguida de ligamiento y subclonación del producto del ligamiento en el vector de expresión de mamíferos pTRE 2 (Clontech), que se preparó mediante la digestión con las enzimas de restricción BamH I-Not I, para proporcionar el plásmido de la fusión TEL/JAK2, pTELJAK2.

10 La fusión TEL/Jak3 se preparó mediante el ligamiento del producto de la PCR dominio cinasa de la JAK3 escindido por Sal I/Not I con el producto TEL digerido por restricción con BamH I/Sal I, seguido de ligamiento del producto de ligamiento en el pTRE2 digerido por BamH I/Not I, para proporcionar el plásmido de la fusión TEL/Jak3, pTELJAK3.

15 La estirpe celular mielomonocítica BaF3 dependiente de factor de crecimiento que lleva el plásmido pTET-off (Clontech) se transfectó ya sea con pTELJAK2 o con pTELJAK3 y las células transfectadas se seleccionaron para el crecimiento celular independiente del factor de crecimiento. Las células BaF3 de tipo silvestre se cultivaron en DMEM que contenía FCS al 10%, medio acondicionado WEHI 3B al 10%. Las células BaF3 TELJAK (BaFT_J2 o BaFT_J2) se cultivaron en DMEM FBS Aprobado por Tet-System al 10% (sin medio acondicionado WEHI 3B)

20 Los ensayos celulares se realizaron como se indica a continuación:

25 Las suspensiones celulares se prepararon mediante la recolección de células del cultivo (las células utilizadas en este ensayo estaban en crecimiento en fase logarítmica tardía con alta viabilidad.) Las células se diluyeron en el medio de crecimiento apropiado, como se ha descrito anteriormente, hasta 1,1 veces la concentración final (de 50.000 células/ml a 200.000 células/ml, dependiendo de la estirpe celular).

30 Los compuestos que se ensayan (10 µl, 10 veces la concentración final) se añadieron a una placa de 96 pocillos de fondo plano. Después se añadió la suspensión celular (90 µl por pocillo) y la placa se incubó durante 40 horas a 37 °C, CO₂ al 5%. Se añadieron 10 µl de Alamar Blue por pocillo y las placas se devolvieron a la incubadora durante 4-6 horas adicionales. Después, las placas se leyeron a 544 nm.

35 Resultados

Los resultados se proporcionan en la Tabla 1, donde +++ es <1 µM, ++ es <5 µM y + es <20 µM.

Tabla 1 (NE = No Ensayado)

	Cl ₅₀ _nM para JAK1	Cl ₅₀ _nM para JAK2	Cl ₅₀ _nM para JAK3	Cl ₅₀ _nM para BaFT_J2	Cl ₅₀ _nM para BAF3wt	Cl ₅₀ _nM para BaFT_J3	Cl ₅₀ _nM para CTLL2
2	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3	NE	+++	+++	++	++	+++	+++
4	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5	NE	+++	+++	++	+++	+++	+++
10	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
11	+++	+++	+++	+++	++	++	+++
13	++	+++	+++	+++	+++	++	++
14	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
15	+++	+++	+++	+++	>20000	>20000	>20000
16	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
18	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
22	NE	+++	+++	+++	++	++	+++
29	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
30	NE	+++	+++	+++	+++	+++	++
31	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

ES 2 564 422 T3

32	NE	+++	+++	+++	++	+++	+++
34	+++	+++	++	+++	+	>20000	>20000
35	NE	+++	+	++	++	+	++
37	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
44	NE	+++	+++	+++	++	++	++
45	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
47	+++	+++	++	++	++	++	++
48	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
50	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
52	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
53	+++	+++	++	+++	+++	+++	++
55	NE	+++	+++	++	++	++	++
56	NE	+++	+++	++	++	++	++
58	NE	+++	++	+++	+++	+++	+++
62	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
63	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
65	NE	+++	+++	+++	++	+++	++
68	NE	+++	++	+++	+++	+++	++
70	NE	+++	+++	+++	+++	+++	++
71	NE	+++	+++	+++	++	+++	++
72	NE	+++	+++	+++	++	+++	+++
73	NE	+++	+++	+++	+++	+++	++
74	NE	+++	++	+++	++	++	++
76	NE	+++	++	+++	+++	+++	+++
79	NE	+++	+++	+++	++	++	+++
81	NE	+++	++	+++	+++	+++	+++
83	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
84	NE	+++	++	+++	+++	+++	+++
85	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
87	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
88	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
89	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
90	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
91	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
92	NE	+++	++	++	+++	++	+++
93	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
94	NE	+++	++	+++	+++	+++	+++
95	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
96	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
97	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++

98	NE	+++	+++	+++	+++	+++	+++
----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Ejemplo 31- Ensayo de los compuestos en modelos de enfermedad

5 El efecto de los compuestos sobre la iniciación, progresión y metástasis tumorales puede evaluarse en modelos animales de eficacia *in vivo* relevantes. Los modelos pueden ser modelos de xenoinjertos de tumores humanos en ratones inmunodeficientes, a partir de estirpes celulares tumorales humanas o preferentemente de tumores humanos primarios o metastásicos. Otros modelos pueden ser xenoinjertos de tumores humanos que crecen en sitios ortotópicos, modelos de enfermedad diseminada y modelos de tumores transgénicos o marcados. Los modelos también pueden incluir la resección quirúrgica del tumor primario y la evaluación de la enfermedad metastásica.

10 Los modelos pueden seleccionarse para asegurar que la diana farmacológica molecular se expresa. Los ejemplos de tumores que muestran desregulación de la vía JAK/STAT incluyen el carcinoma de próstata, el cáncer de mama, el carcinoma de colon, incluyendo la leucemia, el linfoma, el mieloma, los tumores de ovario, el melanoma, el carcinoma de pulmón, el glioma y los tumores de las células renales.

15 La eficacia puede medirse en estos modelos mediante diversos resultados dependiendo del tipo de tumor (sólido, leucémico o metastásico) y pueden incluir la medida de la aparición del tumor, de la tasa de crecimiento tumoral, de la carga tumoral, del retardo en el crecimiento tumoral, de la muerte de la células tumorales, de la incidencia de metástasis, de la obtención de imágenes del tumor y de la invasividad/metástasis mediante diversos enfoques incluyendo las células o los reactivos marcados, la supervivencia, la angiogénesis, la histopatología.

20 Los modelos animales de eficacia *in vivo* también pueden usarse para la determinación de la aditividad o la sinergia del efecto de los compuestos en combinación con otros fármacos.

25 La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad articular poliarticular inflamatoria destructiva crónica, caracterizada por la proliferación sinovial pasiva y la infiltración subintima de células inflamatorias. Aunque la etiología sigue sin esclarecerse, se reconoce generalmente que la AR es una enfermedad autoinmune y la artritis es una consecuencia de la pérdida de tolerancia frente a un autoantígeno específico de cartilago. En este contexto, se han establecido modelos animales que se desarrollan alrededor de la inducción de la AR por un autoantígeno tales como 1. artritis inducida por colágeno de tipo II (AIC) y 2. una combinación de un antígeno de bacterias gramnegativas (LPS) con un estudio de panel de 4 anticuerpos monoclonales (AcM). Un tercer modelo de artritis es la artritis inducida por adyuvante (AIA), que se realiza principalmente en ratas. El mecanismo subyacente de la AIA sigue siendo controvertido. Sin embargo, se demostró que una proteína de choque térmico micobacteriana de 65 kD comparte una secuencia nonapeptídica de la molécula de proteína del núcleo de proteoglicano, y sugiere que AIA también es una enfermedad inducible por un antígeno autólogo.

30 En la AIA, a ratas Lewis de ocho semanas de edad se les proporcionó Adyuvante de Freund Completo (AFC) preparado mediante la suspensión en forma de emulsión de *Mycobacterium butyricum* muertas por calor en parafina líquida a 12 mg/ml. La artritis inducida por AFC puede estimularse mediante la inyección de 50 µl de AFC por vía intradérmica en emulsión, ya sea en la almohadilla plantar o en la base de la cola. Desde el día 7 (aparición de la artritis), las ratas se examinan diariamente para determinar la puntuación de artritis clínica en una escala de 0-4: 0, normal; 1, hinchazón mínima; 2, hinchazón media; 3, hinchazón grave y 4, severa y que no soporta peso. Para cada extremidad, se puntúan la parte media de la pata delantera, la muñeca, las articulaciones de los dedos, la parte media del pie, el tobillo y las articulaciones de los dedos proporcionando una puntuación clínica máxima de 48 por rata. Los animales se sacrificaron el día 17 y las patas traseras se amputaron y se fijaron en formalina al 7,4 %. Después de la descalcificación y la inclusión en parafina, las extremidades se seccionaron en un plano sagital medio, se tiñeron con eosina y hematoxilina y se examinaron al microscopio para determinar la formación de paño sinovial (erosión y destrucción óseas y del cartilago), la vascularización (formación de vasos sanguíneos, mediante tinción con CD31) y la infiltración de células mononucleares (T, B y macrófagos).

40 En la AIC, se usan ratones DBA/1 que llevan el haplotipo de CMH H-2^q ya que son más susceptibles a la AIC. En general, se usa colágeno heterólogo, ya que es más inmunogénico/artritogénico que el colágeno de tipo II homólogo. Los ratones se ceban con una emulsión que consiste en colágeno de tipo II bovino y Adyuvante de Freund Completo en una proporción 1:1 (concentración final = 2 mg/ml). La emulsión (0,1 ml) se inyecta en la cola de cada ratón aproximadamente a 1-2°cm de la base. Debería ser visible un bolo blanquecino debajo de la dermis. Se administra un refuerzo de colágeno de tipo II (200 µg por ratón) por vía intraperitoneal en PBS el día 21. Los ratones altamente susceptibles a la AIC (DBA/1) desarrollan artritis generalmente 4-5 semanas después la estimulación inicial. Puede observarse la artritis plenamente desarrollada, incluyendo las patas rojas e hinchadas, 3-5 días después de la aparición y la artritis inflamatoria activa persiste más de 3-4 semanas. Aunque la inflamación con el tiempo disminuirá, el daño en las articulaciones visto como anquilosis es permanente. La evaluación de los síntomas de la AIC es esencialmente similar al modelo de AFP en la que a los signos clínicos se le asigna una puntuación clínica (0-4) basada en la gravedad de la enfermedad. También pueden realizarse mediciones histológicas en las articulaciones fijadas con formalina para evaluar la erosión, los infiltrados celulares y la hiperplasia.

En la artritis inducida por LPS-AcM combinados, puede inducirse una artritis severa y constante en ratones mediante una combinación de LPS y una mezcla de AcM que reconocen epítomos individuales agrupados en un fragmento peptídico de 83 aminoácidos situado en la región CB11 del colágeno de tipo II. Este modelo se desarrolló basándose en la hipótesis de que la toxina o las toxinas bacterianas absorbidas a través del tracto gastrointestinal desempeñan un papel sinérgico y patológico con niveles subartritogénicos de autoanticuerpos frente al colágeno de tipo II en el desencadenamiento de la AR. Las ventajas de este modelo son: 1. se induce una artritis sincronizada (100 %) rápidamente a los 7 días; 2. pueden usarse diversas cepas de ratón ya que la administración de la mezcla de AcM anti-colágeno de tipo II sortea el requisito de la generación por el hospedador de autoanticuerpos para el colágeno de tipo II, por tanto la artritis puede inducirse en ratones que no poseen haplotipos de CMH susceptibles a la AIC; y 3. facilidad de administración del AcM y el LPS ya sea por cualquiera de las vías i.v. e i.p.

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) que incluyen la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) representan un grupo de trastornos crónicos caracterizados por la inflamación del tracto gastrointestinal. La EC puede afectar cualquier parte del tracto digestivo, mientras que la CU solo afecta al colon y al recto. La CU provoca inflamación y úlceras, por lo general en el colon sigmoide y el recto. Los infiltrados celulares son complejos y las citocinas proinflamatorias son evidentes en la EC y la CU.

Se establece un modelo experimental de CU en ratones Balb/C mediante la administración de dextrano sulfato de sodio (DSS al 3 %) aislado a partir de *Leuconostoc spp.* en agua potable. El experimento tiene una evolución temporal relativamente corta (8 días) y los parámetros para la evaluación de la colitis incluyen la pérdida de peso corporal, la consistencia de las heces, la hemorragia rectal, el acortamiento de la longitud del colon, el daño de las criptas y el análisis de citocinas en anillos de colon.

En la EC, se sensibilizan ratones Balb/C el día 0 con 50 µl, 2 veces, de dinitrofluobenceno (DNFB) 5 mg/ml por vía epicutánea en el abdomen y los pies afeitado en dos días consecutivos. Normalmente el DNFB se solubiliza en acetona:aceite de oliva (4:1). El día 5 los ratones se exponen por vía intracolónica a 50 µl de ácido dinitrobenzeno sulfónico (DNS) a 6 mg/ml en etanol al 10 %. Los ratones se sacrifican el día 8. Los parámetros que se miden incluyen la supresión del número total de células sanguíneas y de los tipos celulares, la proteasa 1 de mastocitos de la mucosa (MMCP-1) en el suero, el nivel de TNFα en homogeneizado de colon, la consistencia de las heces, la permeabilidad vascular y el número de parches colónicos. También se evaluará el número de neutrófilos y de mastocitos que son indicativos del daño colónico y de la afluencia celular mediante exámenes histológicos y microscópicos.

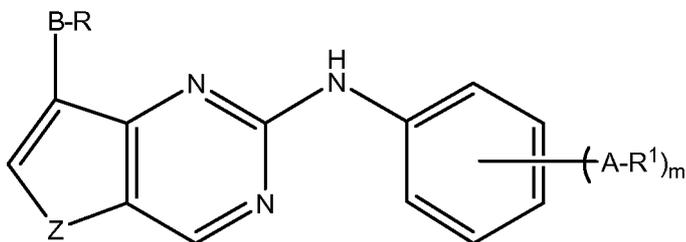
El asma se limita a la especie humana, pero a menudo se usan modelos animales para investigar aspectos particulares de esta enfermedad humana. Se ha demostrado que las biopsias bronquiales y el fluido de lavado broncoalveolar (LBA) recuperados de los pacientes que padecen asma contienen un mayor número de linfocitos T, linfocitos B, eosinófilos y mastocitos activados. Muchos pacientes que padecen asma están sensibilizados y tienen anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE) específicos para uno o más alérgenos inhalados. La atopía se considera una causa importante del asma. En los individuos atópicos, la inhalación de alérgenos induce preferentemente una respuesta de los linfocitos T cooperadores 2 (Th2). En la mayoría de los modelos actuales, los ratones se sensibilizan mediante inyección intraperitoneal (ip) de ovoalbúmina (OVA), a menudo junto con un adyuvante sesgado para Th2, tal como el alumbre. En el modelo clásico de ratón para el asma, se sensibilizan activamente ratones C57/BL6 el día 0 mediante inyección ip de 10 µg de OVA absorbidos en 1 mg de alumbre. Desde el día 14-21 los ratones se exponen diariamente a OVA en aerosol durante un periodo de 30 minutos. El día 22, la inflamación de las vías respiratorias es evidente. El fluido de LBA recuperado de estos animales demuestra un aumento en el espacio peribronquiolar que consiste en infiltrados celulares mixtos de células mononucleares y eosinófilos. Pueden presentarse anticuerpos IgE específicos para OVA en el suero de animales sensibilizados. La población de células mononucleares consiste principalmente en células de fenotipo Th2 que secretan citocinas IL-4 e IL-5. La IL-4 promueve el cambio de isotipo de los linfocitos B hacia la síntesis de IgE y la IL-5 influye en la producción, maduración y activación de los eosinófilos.

Cualquier análisis de documentos, actas, materiales, dispositivos, artículos o similares que se haya incluido en la presente memoria descriptiva es únicamente con el fin de proporcionar un contexto para la presente invención. No debe tomarse como un reconocimiento de que cualquiera o todas estas materias forman parte de la base de la técnica anterior o eran de conocimiento general frecuente en el campo relevante para la presente invención como existía en Australia o en otro lugar antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de la presente solicitud.

En las reivindicaciones que siguen y en la descripción de la invención precedente, excepto cuando el contexto requiera otra cosa debido al lenguaje explícito o a la implicación necesaria, la palabra "comprende", o variaciones tales como "comprenden" o "que comprende", se usa en un sentido inclusivo, es decir, para especificar la presencia de las características indicadas, pero no excluye la presencia o la adición de otras características en diversas realizaciones de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Ib



5

Ib

en la que

Z es NR² o S;

10 A y B independientemente están ausentes o son un alquileo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir en el que uno o más átomos de carbono pueden estar opcionalmente reemplazados por O, CO, NR², NR²CO, CONR², NR²SO₂, SO₂NR², S y/o S(O)_n;

15 R¹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, OH, halógeno, CN, NO₂, NR²R³, SO₂R³, SO₂NR²R³, CF₃, OCF₃, NR²SO₂R³, CO₂R³, COSR³, CSR³, COR³, NR², CSR³, NR²CSR³, CONR²R³, NR²COR³, NR²CONR²R³, SO₃R³, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂;

20 R se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, OH, halógeno, CN, NO₂, CO₂R³, CONR²R³, NR²COR³, SO₃R³, cicloalquilo C₃₋₈, arilo y heterociclilo que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂, cada uno de los cuales puede estar sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, OH, OCF₃, halógeno, CN, NO₂, NR²R³, SO₂R³, SO₂NR²R³, NR²SO₂R³, CO₂R³, COR³, NR²COR³, R²NHCO₂R³, CONR²R³, NR²CONR²R³ y heterociclilo sustituido o sin sustituir que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂;

25 R² y R³ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, CN, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂; y

30 m es de 1 a 3;

sales y/o estereoisómeros del mismo.

35 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A está ausente, es alquileo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁₋₆ divalente sustituido o sin sustituir y B está ausente o es S.

40 3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R se selecciona independientemente entre halógeno, CO₂R³, CONR²R³, cicloalquilo C₃₋₈, arilo de 5 o 6 miembros y heterociclilos de 5 a 8 miembros que tienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂, cada uno de los cuales puede estar sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, heterociclilos sustituidos o sin sustituir de 5 a 8 miembros con hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂, R²OH, R²NHCO₂R³, OCF₃, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, OH, NR²R³, SO₂NR²R³, NR²SO₂R³, NR²COR³, CONR²R³, NR²CONR²R³, COR³, CO₂R³ y/o SO₂R³ en los que R² y R³ son como se han definido en la reivindicación 1.

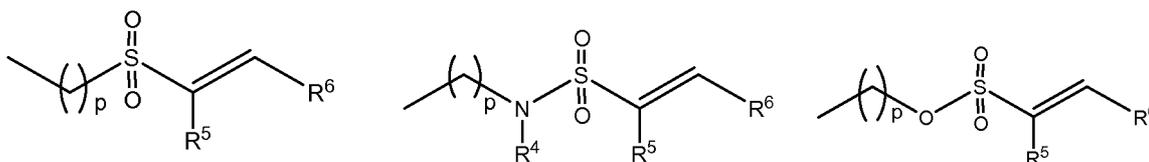
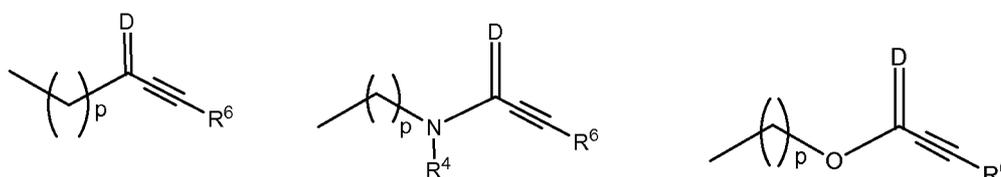
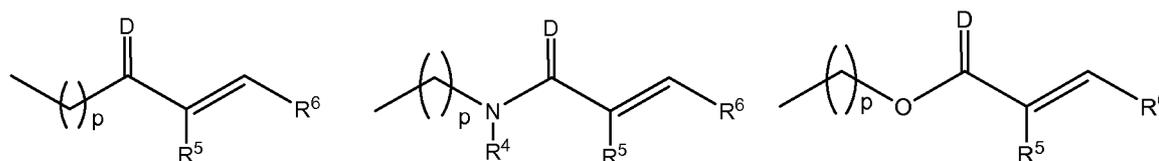
45 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R se selecciona independientemente entre fenilo sin sustituir o sustituido con al menos uno de NR²R³, NR²COR³, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, heterociclilos sustituidos o sin sustituir de 5 a 8 miembros que tienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂, SO₂NR²R³, NR²CONR²R³, NR²SO₂R³, R²OH, R²NHCO₂R³, OCF₃, CONR²R³ o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir; heterociclilo saturado o insaturado de 5 a 9 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de N sin sustituir o sustituidos con al menos uno de alcoxi C₁₋₆, CO₂R³ o NR²R³; y heterociclilos saturados o insaturados de 5 a 9 miembros que tienen de 1 a 2 átomos de O sin sustituir o sustituidos con al menos uno de alcoxi C₁₋₆, CO₂R³ o NR²R³.

50 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ se selecciona

independientemente entre H, halógeno, alqueno C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, OH, halógeno, NO₂, NR²R³, NR²COR³, CO₂R³, SO₂R³, NR²SO₂R³, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir de 5 o 6 miembros o heterociclilo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂.

5 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el heterociclilo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y SO₂ es morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, NR²-piperazina, 4-hidroxi piperidina, 3-hidroxi pirrolidina, 3-hidroxi pirrol, piperidina y pirrolidina.

10 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que uno de B-R y A-R¹ es un aceptor de Michael seleccionado entre



en las que

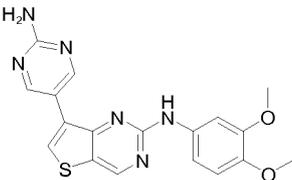
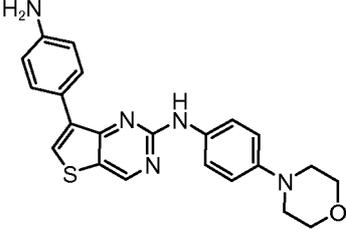
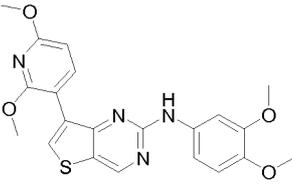
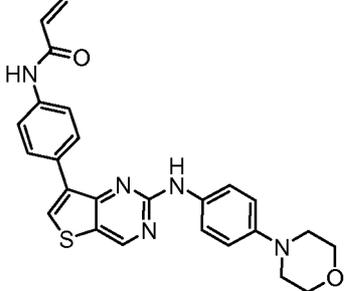
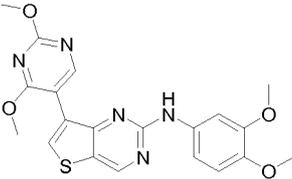
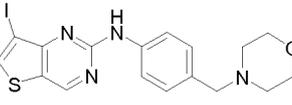
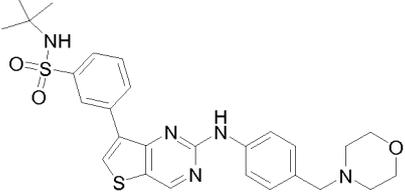
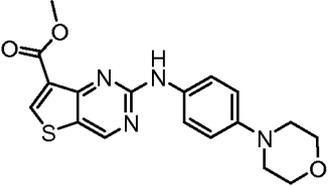
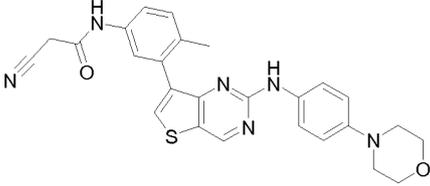
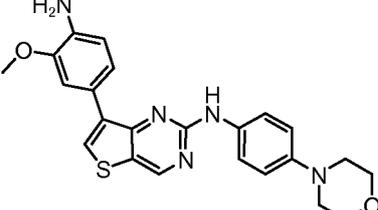
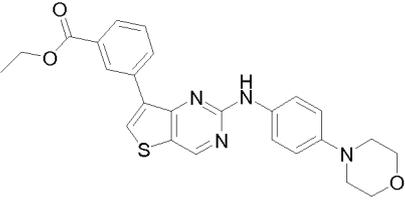
25 D es O o N;
R⁴ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir; y
R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir, alquilo C₁₋₄NR⁸R⁹, alquilo C₁₋₄OR⁸⁺, arilo sustituido o sin sustituir o pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S, SO₂ y NR⁴;

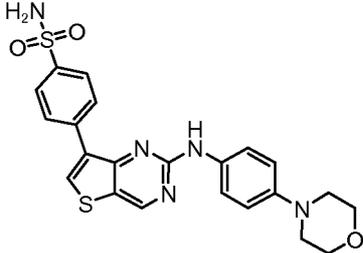
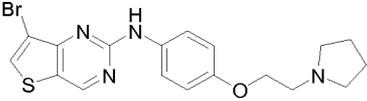
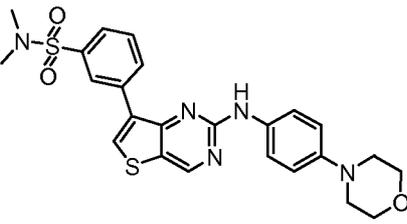
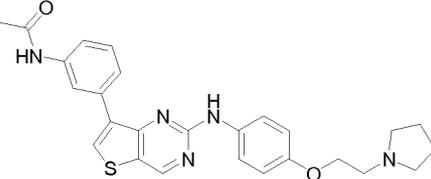
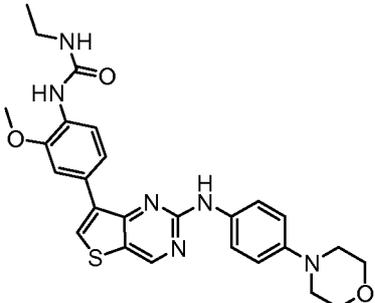
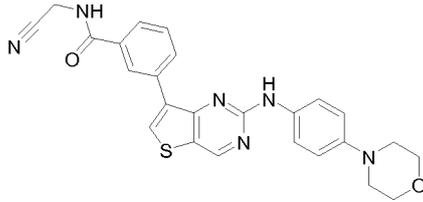
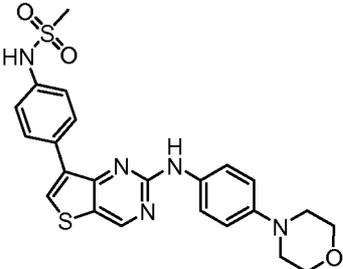
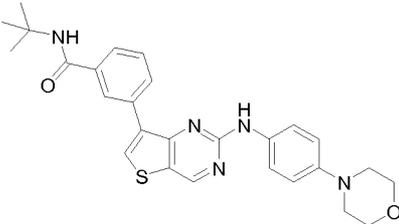
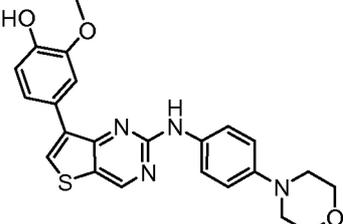
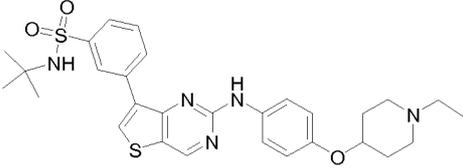
30 R⁷ se selecciona entre OH, O-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹;
p es de 0 a 4; y

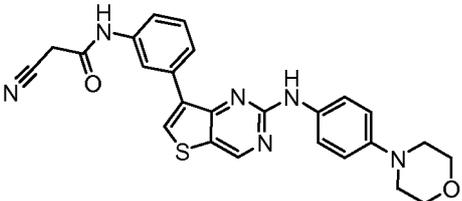
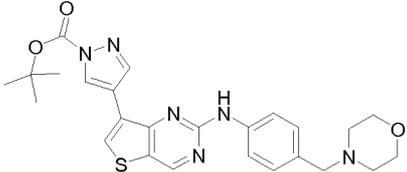
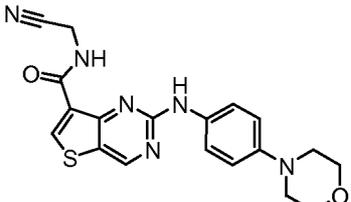
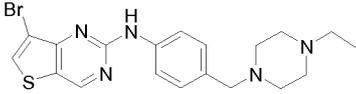
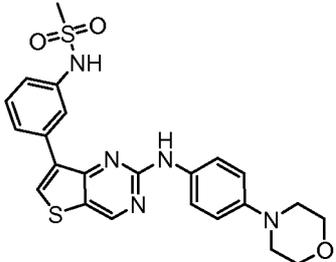
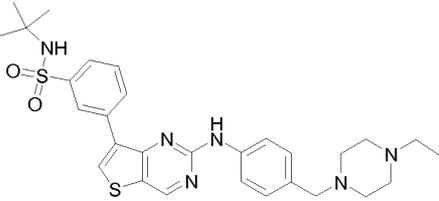
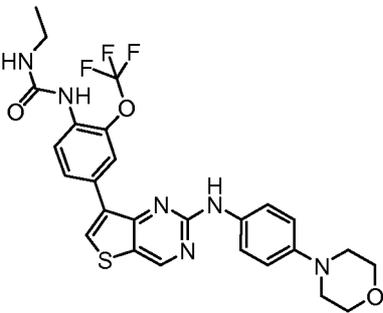
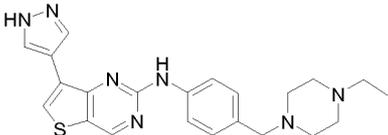
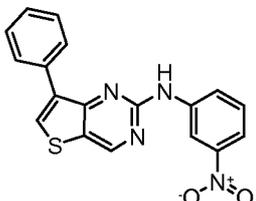
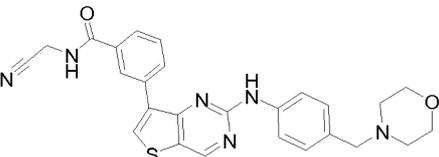
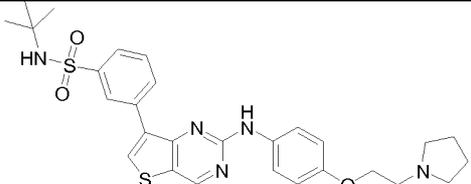
donde R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir o pueden estar unidos para formar un anillo sustituido de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S, SO₂ y NR⁴; y

35 R¹⁰ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir.

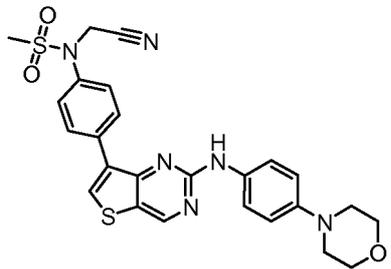
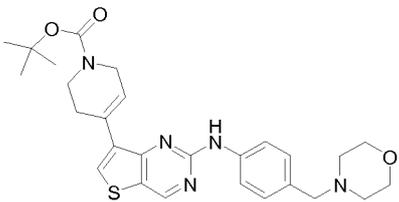
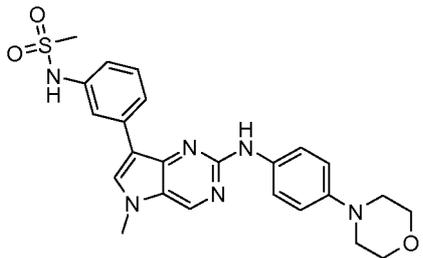
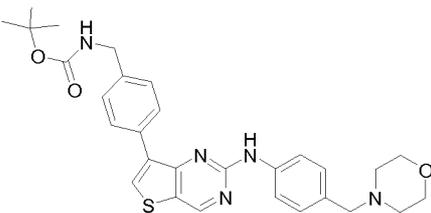
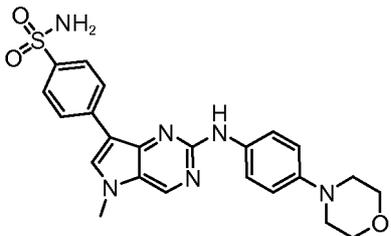
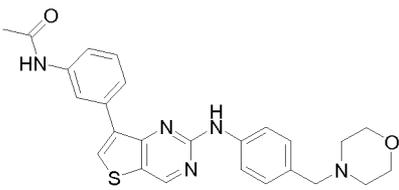
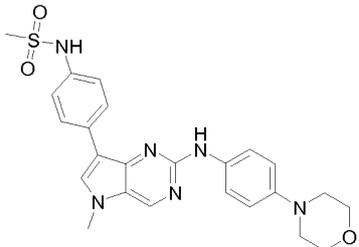
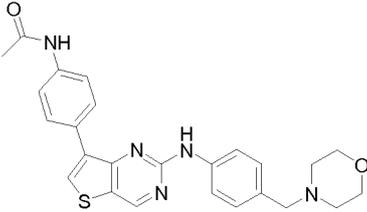
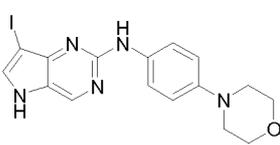
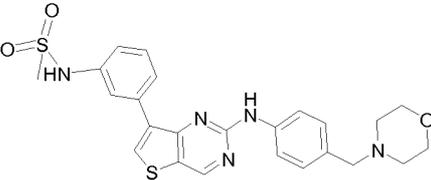
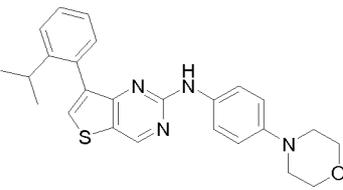
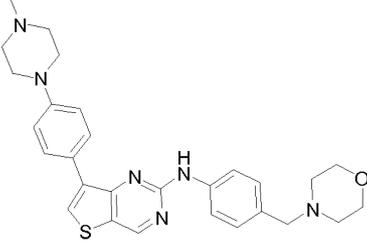
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que se selecciona entre

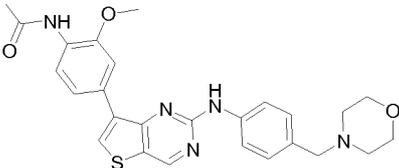
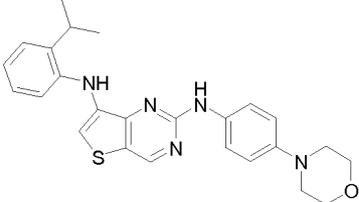
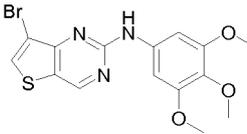
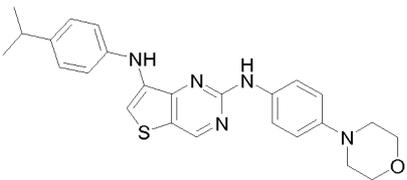
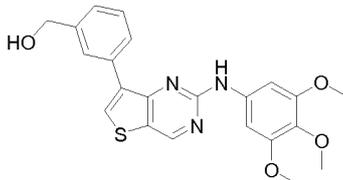
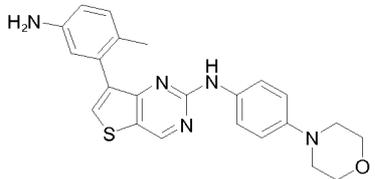
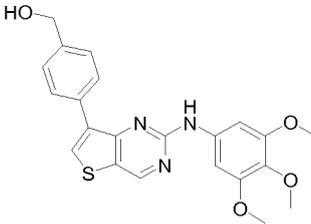
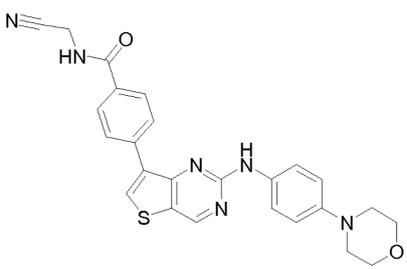
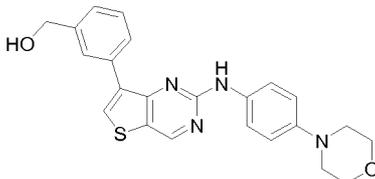
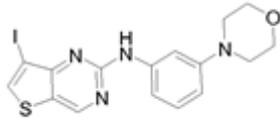
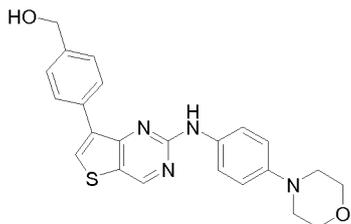
N.º	Estructura	N.º	Estructura
1		54	
2		55	
3		56	
4		57	
5		58	
8		59	
10		60	

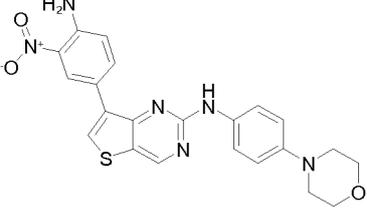
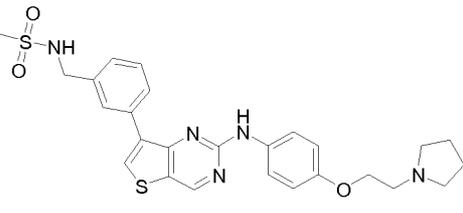
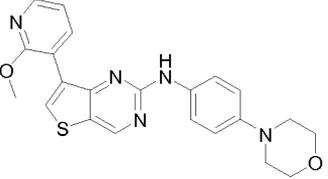
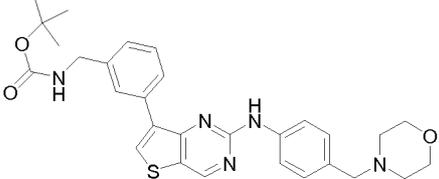
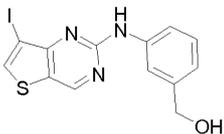
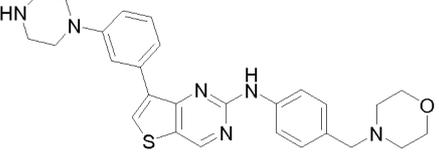
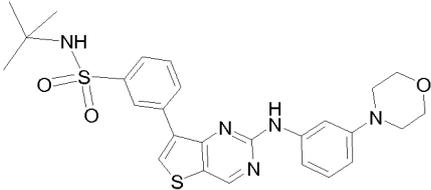
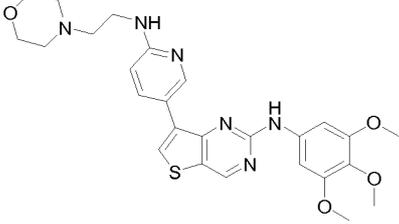
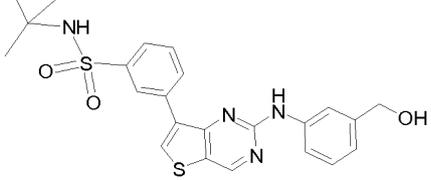
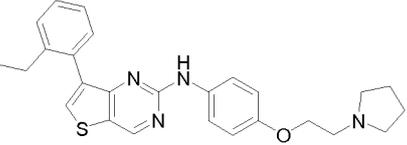
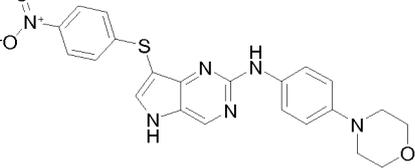
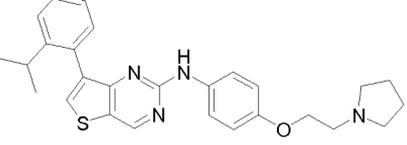
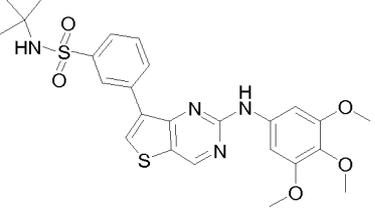
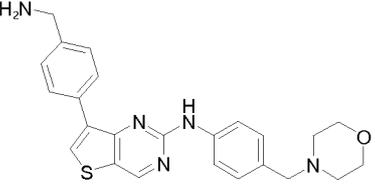
N.º	Estructura	N.º	Estructura
11		61	
12		62	
13		63	
14		64	
15		65	

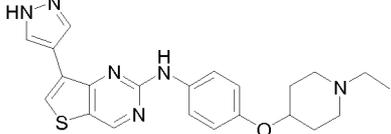
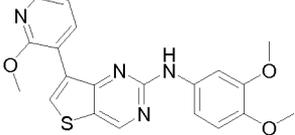
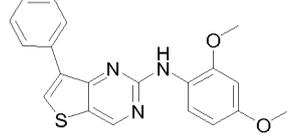
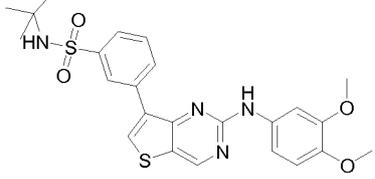
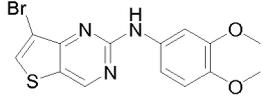
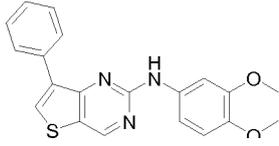
N.º	Estructura	N.º	Estructura
16		66	
17		67	
18		68	
19		69	
20		70	
21		71	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
22		72	
25		73	
26		74	
28		75	
29		76	
30		77	
31		78	

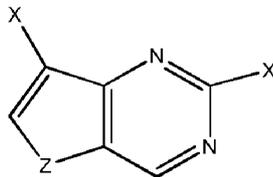
N.º	Estructura	N.º	Estructura
32		79	
33		80	
34		81	
35		82	
36		83	
37		84	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
38		85	
39		86	
40		87	
41		88	
42		89	
43		90	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
44		91	
45		92	
46		93	
47		94	
48		95	
49		96	
50		97	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
51		98	
52		99	
53		100	
		101	

9. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula Ib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula II

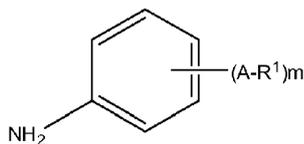


Fórmula II

5

en la que,

- 10 Z es como se ha definido en la reivindicación 1; y
 X es un grupo saliente
 con R como se ha definido en la reivindicación 1 anteriormente y un compuesto de fórmula III



Fórmula III

- 15 en la que
 A, R¹ y m son como se han definido en la reivindicación 1.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula Ib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

11. Un compuesto de fórmula Ib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad asociada a cinasas.
- 5 12. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en los que la enfermedad asociada a cinasas es una enfermedad inmunológica e inflamatoria, enfermedad hiperproliferativa, enfermedad viral, enfermedad metabólica o enfermedad vascular.
- 10 13. Un compuesto de fórmula Ib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método de inhibición de una cinasa en una célula.