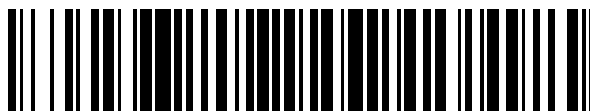


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 133**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
A61K 31/52	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/522	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01) A61P 35/02	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61P 37/06	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01) C07D 487/04	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01)	
A61P 15/00	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2007 PCT/US2007/069595**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2007 WO07140222**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2007 E 07811927 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2029145**

54 Título: **Compuestos de pirrolopirimidina y sus usos**

30 Prioridad:

26.05.2006 US 808605 P

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

10.07.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (50.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel , CH y
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BRAIN, CHRISTOPHER THOMAS;
THOMA, GEBHARD y
SUNG, MOO JE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 623 133 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirrolopirimidina y sus usos

Antecedentes

5 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha estado enormemente ayudada en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de un extenso estudio es la de las proteínas quinasas.

10 Las proteínas quinasas forman una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una diversidad de procesos de transducción de señales entre células. (Hardie, G. y Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I y II, Academic Press, San Diego, Calif.: 1995). Se cree que las proteínas quinasas han evolucionado a partir de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Prácticamente todas las quinasas contienen un dominio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. Las quinasas pueden clasificarse en familias según los sustratos a los que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos). Se han identificado motivos de secuencia que corresponden generalmente a cada una de estas familias de quinasa (véase, por ejemplo, Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton et al., 15 Science 1991, 253, 407-414; Hiles et al., Cell 1992, 70, 419-429; Kunz et al., Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos et al., EMBO J. 1994, 13, 2352-2361).

20 En general, las proteínas quinasas median la señalización intracelular afectando a una transferencia de fosforilo desde un nucleósido trifosfato a un aceptor de proteína que está implicado en una ruta de señalización. Estos sucesos de fosforilación actúan como interruptores de encendido/apagado moleculares que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Finalmente, estos sucesos de fosforilación se desencadenan en respuesta a una diversidad de estímulos extracelulares y de otro tipo. Los ejemplos de dichos estímulos incluyen señales de estrés medioambientales y químicas (por ejemplo, choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana, y H₂O₂), citoquinas (por ejemplo, interleucina-1 (IL-1) y factor- α de necrosis tumoral (TNF- α)), y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y factor de crecimiento de fibroplastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una 25 o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de glucosa, control de la síntesis de proteínas, y regulación del ciclo celular.

30 Muchas enfermedades se asocian con respuestas celulares anómalas desencadenadas por los sucesos mediados por la proteína quinasa, tal como se ha descrito anteriormente. Estas enfermedades incluyen, pero sin limitación, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer, y enfermedades relacionadas con las hormonas. Por consiguiente, ha habido un esfuerzo sustancial en química medicinal para encontrar inhibidores de la proteína quinasa que sean eficaces como agentes 35 terapéuticos.

40 Las quinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina quinasas que consisten en JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK juegan un papel crítico en la señalización de citocinas. Los sustratos aguas abajo de la familia de quinasas JAK incluyen el transductor de señales y el activador de proteínas de transcripción (STAT). La señalización de JAK/STAT ha estado implicada en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anómalas tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias, tales como el rechazo a trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en neoplasias sólidas y hematológicas, tales como leucemias y linfomas. La intervención farmacéutica en la ruta de JAK/STAT se ha revisado [Frank Mol. Med. 5: 432-456 (1999) & Seidel, et al., Oncogene 19: 2645-2656 (2000)].

45 JAK1, JAK2, y TYK2 se expresan de manera ubicua, mientras que la JAK3 se expresa predominantemente en células hematopoyéticas. La JAK3 se une exclusivamente a la cadena gamma común del receptor de citocina y se activa mediante IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, y IL-15. De hecho, se ha mostrado que la proliferación y la supervivencia de mastocitos de murino inducidos por IL-4 e IL-9 son dependientes de la señalización de JAK3 y 65c [Suzuki et al, Blood 96: 2172-2180 (2000)].

50 La reticulación de los receptores E de inmunoglobulina de alta afinidad (Ig) de mastocitos sensibilizados conduce a una liberación de mediadores proinflamatorios, incluyendo una serie de citocinas vasoactivas que dan lugar a reacciones de hipersensibilidad alérgica aguda o inmediata (tipo I) [Gordon et al, Nature 346: 274-276 (1990) & Galli, N. Engl. J. Med., 328: 257-265 (1993)]. Se ha establecido un papel crucial para la JAK3 en respuestas de mastocitos mediadas por receptores de IgE *in vitro* e *in vivo* [Malaviya, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 257: 807-813 (1999)]. Además, también se ha informado de la prevención de reacciones de hipersensibilidad de tipo I, incluyendo 55 anafilaxis, mediada por la activación de mastocitos a través de la inhibición de la JAK3 [Malaviya et al., J. Biol.

Chem. 274:27028-27038 (1999)].

También se ha demostrado que la familia JAK de tirosina quinasas desempeña un papel en la inmunosupresión y la aceptación del aloinjerto [Kirken, *Transpl. Proc.* 33: 3268-3270 (2001)], artritis reumatoide [Muller-Ladner, et al., *J. Immunol.* 164: 3894-3901 (2000)], esclerosis lateral amiotrófica familiar [Trieu, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 267: 22-25 (2000)], y leucemia [Sudbeck, et al., *Clin. Cancer Res.* 5: 1569-1582 (1999)].

La iniciación, progresión y finalización del ciclo celular de los mamíferos están regulados por diversos complejos de quinasas dependientes de ciclina (CDK), que son críticos para el crecimiento celular. Estos complejos comprenden al menos una subunidad catalítica (la CDK propiamente dicha) y una reguladora (ciclina). Alguno de los complejos más importantes para la regulación del ciclo celular incluyen ciclina A (CDK1-también conocida como *cdc2*, y CDK2), ciclina B1-B3 (CDK1) y ciclina D1-D3 (CDK2, CDK4, CDK5, CDK6), ciclina E (CDK2). Cada uno de estos complejos está implicado en una fase particular del ciclo celular. Sin embargo, no todos los miembros de la familia CDK están implicados exclusivamente en el control del ciclo celular. De este modo, las CDK 7, 8 y 9 están implicadas en la regulación de transcripción, y la CDK5 desempeña un papel en la función celular neuronal y secretora.

La actividad de las CDK está regulada de manera postraduccional, mediante asociaciones transitorias con otras proteínas, y mediante alteraciones de su localización intracelular. El desarrollo tumoral está estrechamente asociado con la alteración genética y la desregulación de las CDK y sus reguladores, sugiriendo que los inhibidores de CDK pueden ser agentes terapéuticos útiles contra el cáncer. De hecho, los resultados iniciales sugieren que las células transformadas y normales difieren en su requerimiento de, por ejemplo, ciclina A/CDK2 y que puede ser posible desarrollar nuevos agentes antineoplásicos desprovistos de la toxicidad general del hospedador observada con fármacos citotóxicos y citostáticos convencionales. Mientras que la inhibición de las CDK relacionadas con el ciclo celular es claramente relevante en, por ejemplo, aplicaciones de oncología, esto puede no ser el caso para la inhibición de las CDK reguladoras de la ARN polimerasa. Por otra parte, La inhibición de la función de CDK9/ciclina T se asoció recientemente con la prevención de la replicación del VIH y el descubrimiento de la nueva biología de CDK continúa de este modo abriendo nuevas indicaciones terapéuticas para los inhibidores de CDK (Sausville, E. A. *Trends Molec. Med.* 2002, 8, S32-S37).

La función de las CDK es fosforilar y de este modo activar o desactivar determinadas proteínas, incluyendo, por ejemplo, proteínas de retinoblastoma, láminas, histona H1, y componentes del huso mitótico. La etapa catalítica mediada por las CDK implica una reacción de transferencia de fosfato desde el ATP hasta el sustrato de enzima macromolecular. Se ha descubierto que varios grupos de compuestos (revisados en, por ejemplo, Fischer, P. M. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* 2001,4, 623-634) poseen propiedades antiproliferativas en virtud del antagonismo de ATP específico de la CDK.

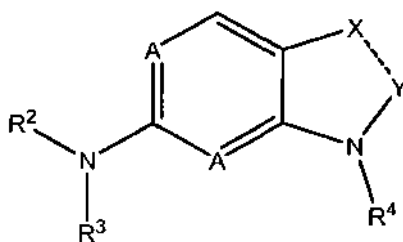
De este modo, existe una continua necesidad de encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. Por consiguiente, existe una gran necesidad de desarrollar inhibidores de proteínas quinasas, tales como Jak1, Jak2 y Jak3, así como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9.

Las siguientes citas divulgan compuestos que están relacionados estructuralmente con los presentes compuestos y que son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como trastornos autoinmunitarios, de rechazo a trasplantes o de cáncer: WO2005023761, WO2005080393, WO2005107760, WO2003074530, WO2006074985, WO2006091737, WO2007058990, WO2006076595, WO2006045828, WO2007030438, WO2007127382, WO2007104053, JP2006241089. Además, Gaulon C. et al. describen en *Synthesis*, 2005, vol. 13, 2227-2233 una ruta sintética para derivados de purin-8-ona trisustituidos.

Choi, Ha-Soon et al. también describen en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(8), 2173-2176, la síntesis de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinas como inhibidores de la quinasas de adhesión focal. Moriarty et al. también divulgan en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(22), 5778-5783, la síntesis y la relación de estructura-actividad de 2-amino-pirrolo[2,3-d]pirimidinas como inhibidores de quinasas Aurora-A.

45 Sumario de la invención

Sigue existiendo una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para trastornos asociados a la proteína quinasas. Existe una necesidad de compuestos útiles en el tratamiento o la prevención o la mejora de uno o más síntomas de cáncer, rechazos a trasplantes, y enfermedades autoinmunitarias. En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I:



I.

En otro aspecto, la descripción proporciona un método de tratamiento de un trastorno asociado a la proteína quinasa, en la que el método incluye la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, de manera que se trate el trastorno asociado a la proteína quinasa. En otro aspecto, el trastorno asociado a la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste en trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, trastornos del sistema nervioso y cáncer.

En otro aspecto, el trastorno asociado a la proteína quinasa es cáncer. En otra realización más, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, estómago, ovario, colon, pulmón, cerebro, laringe, sistema linfático, tracto genitourinario (incluyendo vejiga y próstata), ovárico, gástrico, óseo, y pancreático.

En otro aspecto, el trastorno asociado a la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste en rechazo a trasplantes de órganos, xenotrasplante, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes tipo 1 y complicaciones de diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos tiroideos autoinmunitarios, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer y leucemia.

En otro aspecto más, la enfermedad se selecciona entre una respuesta inmunitaria, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad neurodegenerativa, o una neoplasia sólida o hematológica. En otra realización más, la enfermedad se selecciona entre una reacción de hipersensibilidad alérgica o de tipo I, asma, enfermedad de injerto contra huésped, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica familiar, leucemia, o linfoma.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, en la que el tratamiento incluye la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, de manera que se trate la enfermedad autoinmunitaria. En una realización, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia neonatal autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, autoinmuncitopenia, anemia hemolítica, síndrome antifosfolípido, dermatitis, encefalomielitis alérgica, miocarditis, policondritis recidivante, enfermedad cardíaca reumática, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, neuritis, oftalmia uveítica, poliendocrinopatías, púrpura, enfermedad de Reiter, síndrome del hombre rígido, inflamación pulmonar autoinmunitaria, autismo, síndrome de Guillain-Barre, diabetes mellitus insulino dependiente, enfermedad ocular inflamatoria autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, pénfigo, autoinmunitades del receptor, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, artritis reumatoide, enfermedad del tejido conectivo mixto, polimiositis/dermatomiositis, anemia perniciosa, enfermedad idiopática de Addison, infertilidad, glomerulonefritis, penfigoide bulloso, síndrome de Sjögren, diabetes mellitus, resistencia a fármacos adrenérgicos, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, vitíligo, vasculitis, postinfarto de miocardio, síndrome cardiotónico, urticaria, dermatitis atópica, asma, miopatías inflamatorias, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria y enfermedades de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I para su uso en un método de tratamiento de rechazo a trasplantes, en la que el tratamiento incluye la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, de manera que se trate el rechazo a trasplantes. En una realización, el rechazo a trasplantes se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de injerto contra huésped, rechazo relacionado con xenotrasplantes, rechazo relacionado con trasplantes de órganos, rechazo relacionado con trasplantes agudos, rechazo de heteroinjerto u homoinjerto y lesión por reperusión o isquémica ocasionada durante el trasplante de órgano.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I para su uso en un método de tratamiento de cáncer, en la que el método incluye la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, de manera que se trate la enfermedad o trastorno de cáncer. En una realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cabeza y cuello, mama, estómago,

ovario, colon, pulmón, cerebro, laringe, sistema linfático, tracto genitourinario, gastrointestinales, ovárico, próstata, gástrico, hueso, pulmón microcítico, glioma, colorrectal y pancreático.

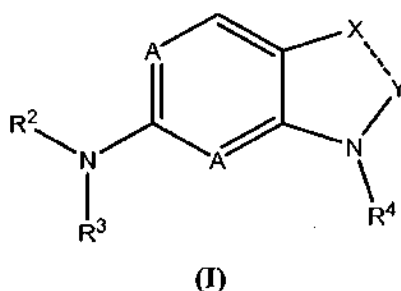
En otro aspecto de la invención, la Fórmula I o sal de la misma es para la administración simultánea o secuencial con un agente antiinflamatorio, antiproliferativo, quimioterapéutico, agente inmunosupresor, anticáncer, citotóxico o inhibidor de quinasa distinto de un compuesto de la Fórmula I o sal de la misma. En una realización, el compuesto de la Fórmula I o sal de la misma se administra, simultánea o secuencialmente, con uno o más de un inhibidor de PTK, ciclosporina A, CTLA4-Ig, anticuerpos seleccionados de anti-ICAM-3, receptor anti-IL-2, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, y anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39, inhibidores de función NF-kappa B, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, esteroides, compuestos de oro, agentes antiproliferativos, FK506, micofenolato de mofetilo, fármacos citotóxicos, inhibidores de TNF- α , anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, rapamicina, leflunimida, inhibidores de ciclooxigenasa-2, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, carminomicina, daunorrubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, gemcitabina, arabinósido de citosina, podofilotoxina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, epotilona, vindesina, leurosina, o derivados de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona un tratamiento de trastorno asociado a la proteína quinasa empaquetado, en la que el tratamiento incluye un compuesto modulador de la proteína quinasa de la Fórmula 1, empaquetado con instrucciones para su uso en una cantidad eficaz del compuesto modulador de la proteína quinasa para tratar un trastorno asociado a la proteína quinasa.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos, por ejemplo, compuestos de pirrolopirimidina, e intermedios de los mismos, así como a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos para su uso en el tratamiento de los trastornos asociados a la proteína quinasa. La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas, o kits de los mismos para su uso en métodos de terapia de combinación para inhibir la actividad de la proteína quinasa en las células, o para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de enfermedades de cáncer, rechazo a trasplantes y autoinmunitarias en pacientes usando los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas, o kits de los mismos.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula I:



30

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

la línea discontinua indica un enlace doble;

A es N o CR⁵, en la que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R² y R³ son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₃ sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido;

35

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en C(H)(CH₂CH₃)₂, C(H)(CH₂CH₃)Ph, CH₂CH₃, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

X es N o CR¹¹ e Y es CR¹²;

40 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, CN, C=NOH, C=NOCH₃,

5 C(O)H, C(O)alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₃ sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, -BNR¹³R¹⁴, -BOR¹³, -BC(O)R¹³, -BC(O)OR¹³, -BC(O)NR¹³R¹⁴; en la que B es un enlace, alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃ ramificado; en el que R¹³ y R¹⁴ son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido y

10 R¹² es -BC(O)NR¹³R¹⁴; en la que B es un enlace, alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃ ramificado; en el que R¹³ y R¹⁴ son cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido.

En otra realización más, A es N.

En otra realización más, la línea discontinua es un enlace doble, X es CH, N, C-C(O)alquilo C₁-C₃ o C-(alquilo C₁-C₃).

En otra realización, R² es H.

15 En otra realización más, R³ es un grupo arilo, que además está sustituido independientemente una o más veces por halógeno, alcoxi C₁-C₄, R¹⁵-amina, R¹⁵-heterociclo, o R¹⁵-heteroarilo, en la que R¹⁵ es un enlace, C(O), N(H)C(O), N(H)SO₂, OC(O) o (CH₂)₁₋₄, en la que el grupo (CH₂)₁₋₄ puede estar interrumpido por O, N(CH₃) o N(H).

En otra realización adicional más, el grupo arilo es fenilo.

20 En otra realización, el grupo fenilo está sustituido independientemente una o más veces con flúor, metoxi, dietilamina, R¹⁵-piperazinilo, R¹⁵-morfolinilo, R¹⁵-piperidinilo, R¹⁵-triazolilo, R¹⁵-fenilo, R¹⁵-piridinilo, R¹⁵-piperazinilo, R¹⁵-indazolilo, R¹⁵-pirrolidinilo o R¹⁵-imidazolilo, en la que los grupos piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, triazolilo, fenilo, piridinilo, piperazinilo, indazolilo, pirrolidinilo o imidazolilo pueden además estar sustituidos con alquilo C₁-C₄, C(O)alquilo C₁-C₄, S(O)₂alquilo C₁-C₄, OH, C(O)(CH₂)₁₋₃CN o N(H)C(O)alquilo C₁-C₄.

25 En otra realización más, el grupo fenilo está sustituido por N(H)C(O)arilo, C(O)N(H)alquilo C₁-C₄, C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂ o C(O)N(H)cicloalquilo C₃-C₆.

Los compuestos de la invención también se denominan en el presente documento como «inhibidores de proteína quinasa».

30 En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención son para su uso en el tratamiento de trastornos asociados a la proteína quinasa. Tal como se usa en el presente documento, la expresión «trastorno asociado a la proteína quinasa» incluye trastornos y estados (*por ejemplo*, el estado de una enfermedad) que se asocian con la actividad de una proteína quinasa, por ejemplo, CDK4 y Jak3. Los ejemplos no limitantes de un trastorno asociado a la proteína quinasa incluyen trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, trastornos del sistema nervioso, rechazo a trasplantes de órganos, enfermedades autoinmunitarias, y cáncer.

35 En determinadas realizaciones, un compuesto de la presente invención es para su uso en enfermedades asociadas a la proteína quinasa, y uso del compuesto de la presente invención como inhibidor de una cualquiera o más de las proteínas quinasas. Se prevé que un uso puede ser un tratamiento de inhibición de una o más isoformas de proteínas quinasas.

40 Los compuestos de la invención son inhibidores de enzimas de quinasa dependiente de ciclina (CDK). Sin pretender quedar vinculados a teoría alguna, la inhibición del complejo de CDK4/ciclina D1 bloquea la fosforilación del complejo de Rb/E2F inactivo, previniendo de este modo la liberación de E2F activado y, en última instancia, bloqueando la transcripción de ADN dependiente de E2F. Esto tiene el efecto de inducir la detención del ciclo celular de G₁. En particular, se ha demostrado que la ruta de CDK4 tiene desregulación específica de tumor y efectos citotóxicos.

45 Además, los compuestos de la presente invención tienen el potencial para bloquear la expansión de linfocitos T auto- o aloreactivos, y tienen de este modo efectos beneficiosos sobre las enfermedades autoinmunitarias, así como sobre los rechazos a trasplantes.

50 La presente invención incluye el tratamiento de uno o más síntomas de cáncer, rechazos a trasplantes, y enfermedades autoinmunitarias, así como de trastornos asociados a la proteína quinasa, tal como se ha descrito anteriormente, pero la invención no pretende estar limitada a la manera por la que el compuesto realiza su función

deseada de tratamiento de una enfermedad. La presente invención incluye el tratamiento de enfermedades descritas en el presente documento de cualquier manera que permita que el tratamiento se produzca en, *por ejemplo*, enfermedades de cáncer, rechazos a trasplantes y autoinmunitarias.

5 En determinadas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una realización relacionada, la invención proporciona una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. En determinadas realizaciones, la invención incluye los compuestos como entidades químicas novedosas.

10 En una realización, la invención incluye un tratamiento envasado para el trastorno asociado a la proteína quinasa. El tratamiento envasado incluye un compuesto de la invención envasado con instrucciones para su uso en una cantidad eficaz del compuesto de la invención para un uso previsto.

15 Los compuestos de la presente invención son adecuados como agentes activos en composiciones farmacéuticas que son particularmente eficaces para el tratamiento de trastornos asociados a la proteína quinasa, por ejemplo, cáncer, rechazos a trasplantes, y enfermedades autoinmunitarias. La composición farmacéutica en diversas realizaciones tiene una cantidad farmacéuticamente eficaz del presente agente activo junto con otros excipientes, vehículos, cargas, diluyentes y similares farmacéuticamente aceptables. La expresión «cantidad farmacéuticamente eficaz», tal como se usa en el presente documento, indica una cantidad necesaria para administrar a un hospedador, o a una célula, tejido, u órgano de un hospedador, para lograr un resultado terapéutico, especialmente la regulación, modulación o inhibición de la actividad de la proteína quinasa, por ejemplo, la inhibición de la actividad de una
20 proteína quinasa, o tratamiento de cáncer, rechazos a trasplantes, o enfermedades autoinmunitarias.

En otros aspectos, la presente descripción proporciona un método para inhibir la actividad de una proteína quinasa. El método incluye el contacto de una célula con cualquiera de los compuestos de la presente invención. En un aspecto relacionado, el método proporciona además que el compuesto está presente en una cantidad eficaz para inhibir selectivamente la actividad de una proteína quinasa.

25 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un uso de cualquiera de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer, rechazos a trasplantes, o enfermedades autoinmunitarias en un sujeto.

En otros aspectos, la descripción proporciona un método de fabricación de un medicamento, incluyendo la formulación de cualquiera de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de un sujeto.

30 Definiciones

El término «trata», «tratado», «que trata» o «tratamiento» incluye la disminución y el alivio de al menos un síntoma asociado o causado por el estado, trastorno o enfermedad que se esté tratando. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende la inducción de un trastorno asociado a la proteína quinasa, seguido por la activación del compuesto de la invención, que a su vez disminuiría o aliviaría al menos un síntoma asociado o causado por el
35 trastorno asociado a la proteína quinasa que se esté tratando. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno o erradicación completa de un trastorno.

El término «sujeto» pretende incluir organismos, por ejemplo, procariotas y eucariotas, que sean capaces de padecer o verse afectados por una enfermedad, trastorno o afección asociados con la actividad de una proteína quinasa. Los ejemplos de sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo, seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejuna, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas, y animales no humanos transgénicos. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que padece, con riesgo de padecer, o potencialmente capaz de padecer cáncer, rechazos a trasplantes, enfermedades autoinmunitarias, y para otras enfermedades o afecciones descritas en el presente documento. En otra realización, el sujeto es una célula.

45 El lenguaje «compuesto modulador de proteína quinasa», «modulador de proteína quinasa» o «inhibidor de proteína quinasa» se refiere a compuestos que modulan, por ejemplo, inhiben, o alteran de otra manera, la actividad de una proteína quinasa. Los ejemplos de compuestos moduladores de proteína quinasa incluyen compuestos de la Fórmula I de la Tabla E, y otros ejemplos, tal como se ha descrito en el presente documento (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, atropisómeros o racematos de los mismos).

50 Adicionalmente, un método de la descripción incluye la administración a un sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto modulador de proteína quinasa de la invención, por ejemplo, los compuestos moduladores de proteína quinasa de la Fórmula I, de la Tabla E, y otros ejemplos, tal como se ha descrito en el presente documento (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como enantiómeros, estereoisómeros,

rotámeros, tautómeros, diastereómeros, atropisómeros o racematos de los mismos).

El término «alquilo» incluye grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal (*por ejemplo*, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo), grupos alquilo de cadena ramificada (isopropilo, terc-butilo, isobutilo), grupos (alicíclicos) cicloalquilo (ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. El término «alquilo» también incluye grupos alquenoilo y grupos alquinoilo. Además, la expresión «alquilo C_x-C_y», en la que x es 1-5 e y es 2-10 indica un grupo alquilo particular (de cadena lineal o ramificada) de un intervalo amplio de carbonos. Por ejemplo, la expresión alquilo C₁-C₄- incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, terc-butilo e isobutilo. Además, el término cicloalquilo C₃₋₆ incluye, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Tal como se discute más adelante, estos grupos alquilo, así como los grupos cicloalquilo, pueden estar además sustituidos.

El término «halo» tal como se usa en el presente documento significa halógeno, e incluye flúor, cloro, bromo, o yodo, especialmente flúor y cloro.

El término alquilo incluye además grupos alquilo que pueden además incluir átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplacen uno o más carbonos de la estructura principal del hidrocarburo. En una realización, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 10 o menos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₁-C₁₀ para cadena lineal, C₃-C₁₀ para cadena ramificada), y más preferentemente 6 o menos carbonos. Así mismo, los cicloalquilos preferidos tienen de 4 a 7 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferentemente tienen 5 o 6 carbonos en la estructura de anillo.

Además, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo) incluyen tanto «alquilo no sustituido» como «alquilo sustituido», el último de los cuales se refiere a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal del hidrocarburo, que permite que la molécula realice su función deseada.

El término «sustituido» pretende describir restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más átomos, por ejemplo C, O o N, de una molécula. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, oxo, alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarbonilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, morfolino, fenol, bencilo, fenilo, piperizina, ciclopentano, ciclohexano, piridina, 5H-tetrazol, triazol, piperidina, o un resto aromático o heteroaromático, y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos adicionales de sustituyentes de la invención incluyen restos seleccionados de alquilo lineal o ramificado (preferentemente C₁-C₅), cicloalquilo (preferentemente C₃-C₈), alcoxi (preferentemente C₁-C₆), tioalquilo (preferentemente C₁-C₆), alquenoilo (preferentemente C₂-C₆), alquinoilo (preferentemente C₂-C₆), heterocíclico, carbocíclico, arilo (por ejemplo, fenilo), ariloxi (por ejemplo, fenoxi), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, feniloxialquilo), arilacetamidoilo, alquilarilo, heteroaralquilo, alquilcarbonilo y arilcarbonilo u otro grupo acilo similar, heteroarilcarbonilo, o grupo heteroarilo, grupo (CR'R')₀₋₃NR'R" (por ejemplo, -NH₂), (CR'R')₀₋₃CN (por ejemplo, -CN), -NO₂, halógeno (por ejemplo, -F, -Cl, Br, o -I), (CR'R')₀₋₃C(halógeno)₃ (por ejemplo, -CF₃), (CR'R')₀₋₃CH(halógeno)₂, (CR'R')₀₋₃CH₂(halógeno), (CR'R')₀₋₃CONR'R", (CR'R')₀₋₃(CNH)NR'R", (CR'R')₀₋₃S(O)₁₋₂NR'R", (CR'R')₀₋₃CHO, (CR'R')₀₋₃O(CR'R')₀₋₃H, (CR'R')₀₋₃S(O)₀₋₃R' (por ejemplo, -SO₃H, -OSO₃H), (CR'R')₀₋₃O(CR'R')₀₋₃H (por ejemplo, -CH₂OCH₃ y -OCH₃), (CR'R')₀₋₃S(CR'R')₀₋₃H (por ejemplo, -SH y -SCH₃), (CR'R')₀₋₃OH (por ejemplo, -OH), (CR'R')₀₋₃COR', (CR'R')₀₋₃(fenilo sustituido o no sustituido), (CR'R')₀₋₃(cicloalquilo C₃-C₈), (CR'R')₀₋₃CO₂R' (por ejemplo, -CO₂H), o (CR'R')₀₋₃OR', o la cadena lateral de cualquier aminoácido que se produzca naturalmente; en los que R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₅, alquenoilo C₂-C₅, alquinoilo C₂-C₅, o arilo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, oxima, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarbonilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, o un resto aromático o heteroaromático, y cualquier combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, un resto carbonilo (C=O) puede además derivatizarse con un resto oxima, por ejemplo, un resto aldehído puede derivatizarse como su análogo de oxima (-C=N-OH). Se entenderá por los expertos en la materia que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburo pueden estar ellos mismos sustituidos, si fuese apropiado. Los cicloalquilos pueden además estar sustituidos, *por ejemplo*, con los sustituyentes descritos anteriormente. Un resto «aralquilo» es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (*es decir*, bencilo)).

El término «alquenoilo» incluye grupos alifáticos no saturados análogos en longitud y sustitución posible a los alquilos

descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace.

Por ejemplo, el término «alquenilo» incluye grupos alquenilo de cadena lineal (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo), grupos alquenilo de cadena ramificada, grupos (alicíclicos) cicloalquenilo (ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo sustituidos con alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término alquenilo incluye además grupos alquenilo que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplacen uno o más carbonos de la estructura principal del hidrocarburo. En determinadas realizaciones, un grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). Así mismo, los grupos cicloalquenilo pueden tener de 3 a 8 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferentemente tener 5 o 6 carbonos en su estructura de anillo. El término C₂-C₆ incluye grupos alquenilo que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

Además, el término alquenilo incluye tanto «alquenos no sustituidos» como «alquenos sustituidos», el último de los cuales se refiere a restos alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal del hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquino, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

El término «alquino» incluye grupos alifáticos no saturados análogos en longitud y sustitución posible a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un triple enlace.

Por ejemplo, el término «alquino» incluye grupos alquino de cadena lineal (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo), grupos alquino de cadena ramificada, y grupos alquino sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término alquino incluye además grupos alquino que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplacen uno o más carbonos de la estructura principal del hidrocarburo. En determinadas realizaciones, un grupo alquino de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término C₂-C₆ incluye grupos alquino que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

Además, el término alquino incluye tanto «alquinos no sustituidos» como «alquinos sustituidos», el último de los cuales se refiere a restos alquino que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal del hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquino, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

Los términos «amina» o «amino» deben entenderse como que se aplican ampliamente tanto a una molécula, como a un resto o grupo funcional, tal como se entiende generalmente en la técnica, y puede ser primarios, secundarios, o terciarios. Los términos «amina» o «amino» incluyen compuestos en los que un átomo de nitrógeno se enlaza covalentemente a al menos un carbono, hidrógeno o heteroátomo. Los términos incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, «alquilamino», «arilamino», «diarilamino», «alquilarilamino», «alquilaminoarilo», «arilaminoalquilo», «alcaminoalquilo», «amida», «amido», y «aminocarbonilo». El término «alquil amino» comprende grupos y compuestos en los que el nitrógeno está unido a al menos un grupo alquilo adicional. El término «dialquil amino» incluye grupos en los que el átomo de nitrógeno está unido a al menos dos grupos alquilo adicionales. El término «arilamino» y «diarilamino» incluye grupos en los que el nitrógeno está unido a al menos uno o más grupos arilo, respectivamente. El término «alquilarilamino», «alquilaminoarilo» o «arilaminoalquilo» se refiere a un grupo amino que está unido a al menos un grupo alquilo y al menos un grupo arilo. El término «alcaminoalquilo» se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquino unido a un átomo de nitrógeno que también está unido a un grupo alquilo.

El término «amida», «amido» o «aminocarbonilo» incluye compuestos o restos que contienen un átomo de nitrógeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El término incluye grupos «alcaminoalquilo» o «alquilaminocarbonilo» que incluyen grupos alquilo, alquenilo, arilo o alquino unidos a un grupo amino unido a un grupo carbonilo. Este incluye grupos arilaminocarbonilo y arilcarbonilamino que incluyen restos arilo o heteroarilo unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos «alquilaminocarbonilo», «alquenilaminocarbonilo», «alquilaminocarbonilo», «arilaminocarbonilo», «alquilcarbonilamino», «alquenilcarbonilamino», «alquilcarbonilamino», y «arilcarbonilamino» se incluyen en el término «amida». Las amidas también incluyen grupos urea (aminocarbonilamino) y carbamatos (oxycarbonilamino).

El término «arilo» incluye grupos, incluyendo grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina, y similares. Además, el término «arilo» incluye grupos arilo multicíclicos, *por ejemplo*, tricíclico, bicíclicos, *por ejemplo*, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenilo, quinolina, isoquinolina, antrilo, fenantrilo, naftridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, o indolizina. Estos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura de anillo pueden también denominarse como «heterociclos de arilo», «heterociclos», «heteroarilos» o «heteroaromáticos». El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones de anillo con dichos sustituyentes, tal como se ha descrito anteriormente, como por ejemplo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfínilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo pueden además estar condensados o unidos por puentes con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no sean aromáticos para formar un policiclo (por ejemplo, tetralina).

El término heteroarilo, tal como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen pero sin limitación: acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahydroquinolina. Tal como con la definición de heterociclo más adelante, también se entiende que «heteroarilo» incluye el derivado de N-óxido de cualquier nitrógeno que contiene heteroarilo. En los casos en los que el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo es no aromático o no contiene ningún heteroátomo, se entiende que la unión es a través del anillo aromático o a través del heteroátomo que contiene el anillo, respectivamente.

El término «heterociclo» o «heterociclilo», tal como se usa en el presente documento, pretende significar un heterociclo aromático o no aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. Por lo tanto, «heterociclilo» incluye los heteroarilos mencionados anteriormente, así como los análogos de dihidro y tetrahydro de los mismos. Los ejemplos adicionales de «heterociclilo» incluyen, pero sin limitación, los siguientes: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazano, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahydropiranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxano, hexahydroazepino, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihydrobenzoimidazolilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotiofenilo, dihydrobenzoxazolilo, dihydrofuranilo, dihydroimidazolilo, dihydroindolilo, dihydroisooxazolilo, dihydroisotiazolilo, dihydrooxadiazolilo, dihydrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihydroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihydrotriazolilo, dihydroazetidino, metilendioxibenzoilo, tetrahydrofuranilo, y tetrahydrotienilo, y N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente heterociclilo puede producirse a través de un átomo de carbono o a través de un heteroátomo.

El término «acilo» incluye compuestos y restos que contienen el radical acilo ($\text{CH}_3\text{CO}-$) o un grupo carbonilo. La expresión «acil sustituido» incluye grupos acilo en los que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfínilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

El término «acilamino» incluye restos en los que un resto acilo está unido a un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido.

El término «alcoxi» incluye grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo sustituidos o no sustituidos unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi, y pentoxi y pueden incluir grupos cíclicos tales como ciclopentoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo,

arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero sin limitación, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi.

El término «carbonilo» o «carboxi» incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno, y formas tautoméricas de los mismos. Los ejemplos de restos que contienen un carbonilo incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos. El término «resto carboxi» o «resto carbonilo» se refiere a grupos tales como grupos «alquilcarbonilo» en los que un grupo alquilo está unido covalentemente a un grupo carbonilo, los grupos «alquenilcarbonilo» en los que un grupo alqueno está unido covalentemente a un grupo carbonilo, los grupos «alquinilcarbonilo» en los que un grupo alquino está unido covalentemente a un grupo carbonilo, los grupos «arilcarbonilo» en los que un grupo arilo está unido covalentemente al grupo carbonilo. Además, el término también se refiere a grupos en los que uno o más heteroátomos están unidos covalentemente al resto carbonilo. Por ejemplo, el término incluye restos tales como, por ejemplo, restos aminocarbonilo, (en los que un átomo de nitrógeno está unido al carbono del grupo carbonilo, *por ejemplo, una amida*), restos aminocarbonilo, en los que un átomo de oxígeno y de nitrógeno están ambos unidos al carbono del grupo carbonilo (*por ejemplo, también denominado como «carbamato»*). Además, los grupos aminocarbonilamino (por ejemplo, ureas) también se incluyen así como otras combinaciones de grupos carbonilo unidos a heteroátomos (por ejemplo, átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre así como de carbono). Además, el heteroátomo puede además estar sustituido con uno o más restos alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, acilo.

El término «tiorcarbonilo» o «tiorcarboxi» incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de azufre. El término «resto tiorcarbonilo» incluye restos que son análogos a los restos carbonilo. Por ejemplo, los restos «tiorcarbonilo» incluyen aminotiorcarbonilo, en los que un grupo amino está unido al átomo de carbono del grupo tiorcarbonilo, además, otros restos tiorcarbonilo incluyen, oxitiorcarbonilos (oxígeno unido al átomo de carbono), grupos aminotiorcarbonilamino.

El término «éter» incluye compuestos o restos que contienen un oxígeno unido a dos átomos o heteroátomos de carbono diferentes. Por ejemplo, el término incluye «alcoxialquilo» que se refiere a un grupo alquilo, alqueno, o alquino unido covalentemente a un átomo de oxígeno que está unido covalentemente a otro grupo alquilo.

El término «éster» incluye compuestos y restos que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo. El término «éster» incluye grupos alcoxicarboxi tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo. Los grupos alquilo, alqueno o alquino son tal como se han definido anteriormente.

El término «tioéter» incluye compuestos y restos que contienen un átomo de azufre unido a dos átomos o heteroátomos de carbono diferentes. Los ejemplos de tioéteres incluyen, pero sin limitación, altioalquilos, altioalquenos, y altioalquinos. El término «altioalquilo» incluye compuestos con un grupo alquilo, alqueno, o alquino unido a un átomo de azufre que está unido a un grupo alquilo. De manera similar, los términos «altioalqueno» y «altioalquino» se refieren a compuestos o restos en los que un grupo alquilo, alqueno o alquino está unido a un átomo de azufre que está unido covalentemente a un grupo alquilo.

El término «hidroxi» o «hidroxilo» incluye grupos con un -OH o -O⁻.

El término «halógeno» incluye flúor, bromo, cloro, yodo. El término «perhalogenado» generalmente se refiere a un resto en el que todos los hidrógenos están reemplazados por átomos de halógeno.

El término «policiclilo» o «radical policíclico» incluye restos con dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilo y/o heterociclilos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son «anillos condensados». Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan anillos «unidos por puente». Cada uno de los anillos del policiclo pueden estar sustituidos con dichos sustituyentes, tal como se ha descrito anteriormente, tales como, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

El término «heteroátomo» incluye átomos de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

Adicionalmente, la expresión «cualquier combinación de los mismos» implica que cualquier número de los grupos y moléculas funcionales desglosados puede combinarse para crear una arquitectura molecular más grande. Por ejemplo, los términos «fenilo», «carbonilo» (o «=O»), «-O-», «-OH», y C₁₋₆ (es decir, -CH₃ y -CH₂CH₂CH₂-) pueden combinarse para formar un sustituyente de ácido 3-metoxi-4-propoxibenzoico. Debe entenderse que cuando se combinan grupos y moléculas funcionales para crear una arquitectura molecular más grande, pueden retirarse o añadirse los halógenos, tal como se requiere, para satisfacer la valencia de cada átomo.

Debe entenderse que todos los compuestos de la invención descritos anteriormente incluirán además enlaces entre los átomos adyacentes y/o hidrógenos, tal como se requiere, para satisfacer la valencia de cada átomo. Es decir, los enlaces y/o átomos de hidrógeno se añaden para proporcionar el siguiente número de enlaces totales a cada uno de los siguientes tipos de átomos: carbono: cuatro enlaces; nitrógeno: tres enlaces; oxígeno: dos enlaces; y azufre: dos enlaces.

Se indicará que las estructuras de algunos compuestos de la presente invención incluyen átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, debe entenderse que los isómeros que se originan a partir de dicha asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, o racematos) se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Dichos isómeros pueden obtenerse en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis controlada estereoquímicamente. Además, las estructuras y otros compuestos y restos discutidos en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos. Los compuestos descritos en el presente documento pueden obtenerse mediante las estrategias de síntesis reconocidas.

También se indicará que los sustituyentes de algunos compuestos de la presente invención incluyen estructuras cíclicas isoméricas. Por consiguiente, debe entenderse que los isómeros constitucionales de sustituyentes particulares se incluyen dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, el término «tetrazol» incluye tetrazol, 2H-tetrazol, 3H-tetrazol, 4H-tetrazol y 5H-tetrazol.

Uso en cáncer, rechazos a trasplantes y enfermedades autoinmunitarias

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y son útiles en el tratamiento de enfermedades. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, o un cáncer.

Una enfermedad proliferativa es principalmente una enfermedad tumoral (o cáncer) (y/o cualquier metástasis). Los compuestos inventivos son particularmente útiles para el tratamiento de un tumor que es un cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello o cáncer de vejiga, o en un sentido renal más amplio, cáncer gástrico o de cerebro; en particular (i) un tumor de mama; un tumor epidermoide, tal como un tumor de cabeza y/o cuello epidermoide o un tumor de boca; un tumor de pulmón, por ejemplo, un tumor de pulmón microcítico o no microcítico; un tumor gastrointestinal, por ejemplo, un tumor colorrectal; o un tumor genitourinario, por ejemplo, un tumor de próstata (especialmente un tumor de próstata refractorio a hormonas); o (ii) una enfermedad proliferativa que es refractoria al tratamiento con otros agentes quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que es refractorio a tratamiento con otros agentes quimioterapéuticos debido a la resistencia múltiples fármacos.

En su sentido más amplio, una enfermedad proliferativa puede además ser una afección hiperproliferativa tal como leucemias, hiperplasias, fibrosis (especialmente pulmonaria, pero también otros tipos de fibrosis, tal como fibrosis renal), angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación de músculo suave en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o restenosis después de angioplastia.

Cuando se menciona una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer, también está implicada de manera alternativa o en adición la metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otro lugar, cualquiera que sea la localización del tumor y/o metástasis.

El compuesto inventivo es selectivamente tóxico o más tóxico para una proliferación de células rápida que para células normales, particularmente en células cancerosas humanas, por ejemplo, tumores cancerosos, el compuesto tiene efectos antiproliferativos significativos y promueve la diferenciación, por ejemplo, la detención del ciclo celular y la apoptosis.

En otras determinadas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de rechazos a trasplantes. Los ejemplos de rechazos a trasplantes que pueden tratarse mediante los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo relacionado con xenotrasplantes,

rechazo relacionado con trasplantes de órganos, rechazo relacionado con trasplantes agudos, rechazo de heteroinjerto u homoinjerto y lesión por reperfusión o isquémica ocasionada durante el trasplante de órgano.

En otras determinadas realizaciones adicionales, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Los ejemplos de enfermedades autoinmunitarias que van a tratarse mediante los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia neonatal autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, autoinmunitaria, anemia hemolítica, síndrome antifosfolípido, dermatitis, encefalomiелitis alérgica, miocarditis, policondritis recidivante, enfermedad cardíaca reumática, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, neuritis, oftalmía uveítica, poliendocrinopatías, púrpura, enfermedad de Reiter, síndrome del hombre rígido, inflamación pulmonar autoinmunitaria, autismo, síndrome de Guillain-Barre, diabetes mellitus insulino dependiente, enfermedad ocular inflamatoria autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, pénfigo, autoinmunitades del receptor, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, artritis reumatoide, enfermedad del tejido conectivo mixto, polimiositis/dermatomiositis, anemia perniciosa, enfermedad idiopática de Addison, infertilidad, glomerulonefritis, penfigoide bulloso, síndrome de Sjögren, diabetes mellitus, resistencia a fármacos adrenérgicos, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, vitiligo, vasculitis, postinfarto de miocardio, síndrome cardiotónico, urticaria, dermatitis atópica, asma, miopatías inflamatorias, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria y enfermedades de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T.

El término «uso» incluye una cualquiera o más de las siguientes realizaciones de la invención, respectivamente; el uso para la fabricación de composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de estas enfermedades, *por ejemplo*, en la fabricación de un medicamento; y los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de estas enfermedades; según sea adecuado y conveniente, si no se indica lo contrario. En particular, las enfermedades que se van a tratar y que de este modo se prefieren para el uso de un compuesto de la presente invención se seleccionan entre cáncer, rechazos a trasplantes, o enfermedades autoinmunitarias, así como aquellas enfermedades que dependen de la actividad de las proteínas quinasas. El término «uso» incluye además realizaciones de composiciones en el presente documento que se unen a una proteína quinasa suficientemente para servir como trazadores o marcadores, de manera que cuando se acopla a un flúor o marcador o se hace radiactiva, se puede usar como reactivo de investigación o como agente de diagnóstico o para obtención de imágenes.

Ensayos

La inhibición de actividad de la proteína quinasa por los compuestos de la invención puede medirse usando una serie de ensayos disponibles en la técnica. Los ejemplos de dichos ensayos se describen en la sección de Ejemplos más adelante.

Composiciones Farmacéuticas

El lenguaje «cantidad eficaz» del compuesto es esa cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir un trastorno asociado a la proteína quinasa, por ejemplo prevenir los diversos síntomas morfológicos y somáticos de un trastorno asociado a la proteína quinasa, y/o una enfermedad o afección que se han descrito en el presente documento. En un ejemplo, una cantidad eficaz del compuesto de la invención es la cantidad suficiente para tratar un trastorno asociado a la proteína quinasa en un sujeto. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de dichos factores como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad, o el compuesto particular de la invención. Por ejemplo, la elección del compuesto de la invención puede afectar a lo que constituye una «cantidad eficaz». Un experto en la materia sería capaz de estudiar los factores contenidos en el presente documento y hacer la determinación respecto de la cantidad eficaz de los compuestos de la invención sin experimentación innecesaria.

El régimen de administración puede afectar a lo que constituye una cantidad eficaz. El compuesto de la invención puede administrarse al sujeto antes o después de la aparición de un trastorno asociado a la proteína quinasa. Además, pueden administrarse varias dosificaciones divididas, así como dosificaciones graduales, diariamente o secuencialmente, o la dosis se puede infundir continuamente, o puede ser una inyección en bolo. Además, las dosificaciones del/de los compuesto/s de la invención puede aumentarse o reducirse proporcionalmente tal como se indica según las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de estados, trastornos o enfermedades, tal como se describe en el presente documento, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de estas enfermedades.

El lenguaje «composición farmacéutica» incluye preparaciones adecuadas para la administración a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a mamíferos, por ejemplo, seres humanos, pueden administrarse solos o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99,5 % (más preferentemente, del 0,5 al 90 %) de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión «vehículo farmacéuticamente aceptable» se reconoce en la técnica e incluye un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para la administración de compuestos de la presente invención a mamíferos. Los vehículos incluyen carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, implicado en el transporte del agente objeto de un órgano, o porción del organismo, a otro órgano, o porción del organismo. Cada vehículo tiene que ser «aceptable» en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no lesivo para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tal como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etilcelulosa o acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como los agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden también estar presentes en las composiciones.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloreto de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito sódico, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, propil galato, α -tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica, bucal, sublingual, rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma de dosificación unitaria será generalmente aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente un 1 por ciento hasta aproximadamente un noventa y nueve por ciento de principio activo, preferentemente de aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 70 por ciento, más preferentemente de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 30 por ciento.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más principios accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme y estrecha un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto), polvos, gránulos, o como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como emulsión líquida de agua en aceite o aceite en agua, o como elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica) y/o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólida de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, determinados silicatos, y carbonato de sodio; agentes retardantes de la solución, tales como parafina; acelerantes de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponadores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina duras y blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de elevado peso molecular y similares.

Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes

5 accesorios. Los comprimidos pueden prepararse usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetil celulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

10 Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden opcionalmente ranurarse o prepararse con recubrimientos y carcasas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo en estos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. También pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, algún otro medio inyectable estéril antes de su uso. Estas composiciones pueden contener también opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que libera solo el/los principio/s activo/s, o preferencialmente, en una porción determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, en caso de que sea adecuado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

20 Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados de manera común en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

25 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

30 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

35 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirán en el recto o la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

40 Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen dichos vehículos que se conocen en la técnica como adecuados.

45 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y cualquier conservante, tampón, o propulsor que pueda requerirse.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de la presente invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

50 Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, los excipientes como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener además propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto de la presente invención al organismo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispersando

el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para incrementar el flujo del compuesto en la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse ya sea proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o gel.

5 Las formulaciones oftálmicas, pomadas, polvos, soluciones oculares y similares, también se contemplan como dentro del alcance de la presente invención.

10 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

15 Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Puede mantenerse una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

20 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse incluyendo diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse incluyendo agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

25 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable retrasar la absorción del fármaco mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede realizarse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tenga poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende por tanto de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

30 Las formas de depósito inyectables se fabrican formando matrices de microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones
35 que son compatibles con los tejidos corporales.

40 Las preparaciones de la presente invención pueden darse por vía oral, parenteral, tópica, o rectal. Se dan por supuesto mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o de cápsula, mediante inyección, inhalación, loción ocular, pomada, supositorio, administración por inyección, infusión o inhalación; tópica mediante loción o pomada; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral y/o IV.

45 Las expresiones «administración parenteral» y «administrado por vía parenteral», tal como se usan en el presente documento, significan modos de administración distintos de administración entérica y tópica, normalmente mediante inyección, e incluye inyección e infusión, sin limitación, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

50 Las expresiones «administración sistémica», «administrado por vía sistémica», «administración periférica» y «administrado por vía periférica», tal como se usan en el presente documento, significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material de manera distinta a directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entra en el sistema del paciente y, de este modo, se somete a metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

Estos compuestos pueden administrarse a seres humanos y otros animales para terapia mediante cualquier vía de administración, incluyendo por vía oral, nasal, como mediante, por ejemplo, una pulverización, rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, como mediante polvos, pomadas y gotas, incluyendo por vía bucal y sublingual.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

- 5 Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición, y modo de administración particulares, sin ser tóxicos para el paciente.

- 10 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular empleado de la presente invención, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto particular que se esté empleando, la duración del tratamiento, otros fármacos, de compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, afección, salud general e historial médico previo del paciente que se esté tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

- 15 Un médico o veterinario experto en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica necesaria. Por ejemplo, el médico o veterinario puede comenzar con dosis de los compuestos de la invención en la composición farmacéutica a niveles menores de los necesarios con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado y gradualmente aumentar la dosis hasta que se logre el efecto deseado.

- 20 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis menor eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis intravenosas y subcutáneas de los compuestos de la presente invención para un paciente, cuando se usan para los efectos analgésicos indicados, variará de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por kg por día, y aún más preferentemente de
- 25 aproximadamente 1,0 a aproximadamente 100 mg por kg por día. Una cantidad eficaz es la cantidad que trata un trastorno asociado a la proteína quinasa.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos adecuados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias.

- 30 Aunque es posible administrar un compuesto de la presente invención solo, es preferible administrar el compuesto como una composición farmacéutica.

Procedimiento sintético

- 35 Los compuestos de la presente invención se preparan a partir de los compuestos comúnmente disponibles usando los procedimientos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo uno cualquiera o más de las siguientes condiciones sin limitación:

- Dentro del alcance de este texto, solo un grupo fácilmente retirable que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como un «grupo protector», a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de los grupos funcionales por dichos grupos protectores, los grupos funcionales en sí, y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia convencionales,
- 40 tales como, por ejemplo, Science of Synthesis: Houben- Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (versión electrónica, 48 volúmenes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4ª edición,
- 45 Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que
- 50 pueden retirarse fácilmente (es decir, sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas), por ejemplo, mediante solvolisis, reducción, fotólisis o, de manera alternativa, en condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

Las sales de compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formante de sal pueden prepararse de una manera en sí conocida. Por ejemplo, las sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos

ácidos pueden formarse, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos de metal, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio de ácido 2-etilhexanoico, con compuestos de metal alcalino orgánico o metal alcalinotérreo, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como hidróxido de sodio o de potasio, carbonato o carbonato de hidrógeno, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, preferentemente, se usan las cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición ácidas de compuestos de la presente invención se obtienen de manera habitual, *por ejemplo*, tratando los compuestos con un reactivo ácido o de intercambio aniónico adecuado. Las sales internas de compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos y formadores de sal básicos, *por ejemplo*, un grupo carboxi y un grupo amino libre, pueden formarse, por ejemplo, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición ácidas, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores iónicos.

Las sales pueden convertirse de manera habitual en los compuestos libres; pueden convertirse las sales de amonio y de metal, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición ácidas, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros obtenibles según la invención pueden separarse de una manera en sí conocida en los isómeros individuales; pueden separarse los diastereoisómeros, por ejemplo, mediante la división entre mezclas de disolvente polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, sobre un gel de sílice o mediante, por ejemplo, cromatografía líquida de media presión sobre una columna de fase inversa, y pueden separarse los racematos mediante, por ejemplo, la formación de sales con reactivos formadores de sal ópticamente puros y mediante la separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenible, por ejemplo, por medio de cristalización fraccional, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los productos intermedios y finales pueden tratarse y/o purificarse según métodos convencionales, por ejemplo, usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares.

25 Condiciones generales del proceso

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados a lo largo de esta divulgación.

Las etapas del proceso para sintetizar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción que son en sí conocidas, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes a los reactivos usados y los disuelve, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o de neutralización, por ejemplo, intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo, en la forma de H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperaturas reducidas, normales o elevadas, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 190 °C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo, de -80 a -60 °C, a temperatura ambiente, de -20 a 40 °C o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea adecuado a presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, en una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman pueden separarse en isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo, racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo, análogamente a los métodos descritos en Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania. 2005.

Los disolventes a partir de los cuales pueden seleccionarse aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alquilo inferior-alcanoatos inferiores, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo, éter de dietilo, o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácidos, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo, piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácido alcanoico, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de aquellos disolventes, por ejemplo, soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Dichas mezclas de disolvente pueden también usarse en el tratamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o división.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el disolvente usado para la cristalización. Pueden presentarse diferentes formas cristalinas.

- La invención se refiere también a aquellas formas del proceso en las que se usa como material de partida un compuesto obtenible como un intermediario en cualquier etapa del proceso y se llevan a cabo las etapas de proceso restantes, o en las que se forma un material de partida en las condiciones de reacción o se usa en forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en forma de sal, o se produce un compuesto obtenible mediante el proceso según la invención en las condiciones de proceso y se procesa además *in situ*.

Combinaciones

Un compuesto de la presente invención puede también usarse en combinación con otros reactivos, por ejemplo, como inhibidor adicional de la proteína quinasa que es o no es un compuesto de la invención, para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a la proteína quinasa en un sujeto.

- 10 Por el término «combinación» se entiende cualquier combinación fija en una forma unitaria de dosificación o un kit de partes para la administración combinada en la que un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de los intervalos de tiempo que permiten especialmente que los compañeros de la combinación muestren un efecto cooperativo, *por ejemplo*, sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.
- 15 Los compuestos de la invención pueden ser para su uso en la administración simultánea o secuencial, con un agente antiinflamatorio, antiproliferativo, quimioterapéutico, agente inmunosupresor, anticáncer, citotóxico o inhibidor de quinasa diferente de un compuesto de la Fórmula I o sal de los mismos. Los ejemplos adicionales de agentes que pueden ser para su uso en la administración en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, un inhibidor PTK, ciclosporina A, CTLA4-Ig, anticuerpos seleccionados de anti-ICAM-3, receptor anti-IL-2, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, y anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39, inhibidores de función NF-kappa B, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, esteroides, compuestos de oro, agentes antiproliferativos, FK506, micofenolato de mofetilo, fármacos citotóxicos, inhibidores de TNF- α , anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, rapamicina, leflunimida, inhibidores de ciclooxigenasa-2, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptapurina, gemcitabina, arabinósido de citosina, podofilotoxina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, epotilona, vindesina, leurosina, o derivados de los mismos.
- 20 El compuesto de la invención y cualquier agente adicional pueden formularse en formas de dosificación separadas. Como alternativa, para disminuir el número de formas de dosificación administradas a un paciente, el compuesto de la invención y cualquier agente adicional pueden formularse juntos en cualquier combinación. Por ejemplo, el compuesto del inhibidor de la invención puede formularse en una forma de dosificación y el agente adicional puede formularse junto en otra forma de dosificación. Cualquier forma de dosificación separada puede administrarse al mismo tiempo o a tiempos diferentes.
- 25 Como alternativa, una composición de la presente invención comprende un agente adicional, tal como se describen en el presente documento. Cada componente puede estar presente en composiciones individuales, composiciones de combinación, o en una sola composición.

Ejemplos de la invención

- 40 La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de la misma. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología e inmunología, que se encuentran dentro de las capacidades de la técnica.

MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

- 45 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, disolventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánicos conocidos por un experto en la materia (Houben-Weyl 4^a ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánicos conocidos por un experto en la materia, tal como se muestra en los siguientes ejemplos.

50 LISTA DE ABREVIATURAS

BINAP (\pm)-(1,1'-binaftaleno-2-2'-diil)bis(difenilfosfina)

DIEA Dietilamina

DIPEA Diisopropiletilamina

DMF Dimetilformamida

HPLC Cromatografía líquida de alta presión

5 HRMS Espectrometría de masas de alta resolución

HBTU O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato

HOBt 1-Hidroxi-1H-benzotriazol

LC/MS Cromatografía líquida/espectrometría de masas

NMM N-metilmorfolina

10 NMP N-metilpirrolidina

RT Temperatura ambiente

THF Tetrahidrofurano

Et Etilo

NBS N-Bromosuccinimida

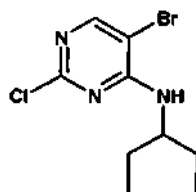
15 DIAD Diisopropil azo dicarboxilato

Ts Tosilo

TBAF Tetra-n-butilamonio fluoruro

Ejemplo 1

(5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina



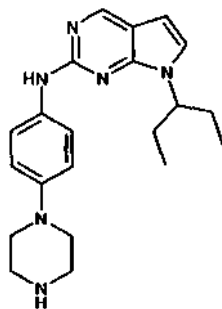
20

A una solución de 5-Bromo-2,4-dicloropirimidina (4,56 g, 20 mmol) en Etanol (9 ml) se añade 1-Etilpropilamina (2,6 ml, 22 mmol) y DIEA (7 ml, 40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentra al vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo: hexano=3:97 a 30:70) para dar (5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina. MS (ESI) m/z 280 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,1(s, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,1 (m, 1H), 1,58 (m, 4H), 0,93 (t, 6H).

25

Ejemplo de referencia 202

[7-(1-Etil-propil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-il]-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina



5 A una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico (133 mg, 0,48 mmol) y terc-butóxido de sodio (57,6 mg, 0,6 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añade a una solución de 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (90 mg, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml), Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol) y BINAP (25 mg, 0,04 mmol). La mezcla se desgasifica, y se calienta a 100 °C durante 3 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, y se filtra a través de celite. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc: Hexano = 1 : 1) para dar 167 mg de éster terc-butílico 4-{4-[7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil]-piperazin-1-carboxílico como un sólido de color amarillo pálido.

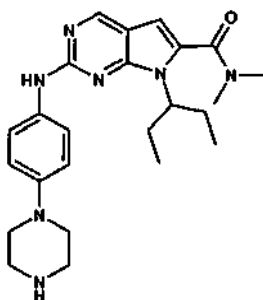
10 LCMS: 465,5 (M+H)⁺

15 A una solución de éster terc-butílico 4-{4-[7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil]-piperazin-1-carboxílico (167 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agita durante 1 h y se concentra al vacío. El residuo se diluye con diclorometano, se lava con una solución de NaHCO₃, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra al vacío. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 130 mg de [7-(1-Etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il]-[4-piperazin-1-il-fenil]-amina como un sólido amarillento.

LCMS: 365,2 (M+H)⁺

Ejemplo 335

Dimetil amida de ácido 7-(1-etil-propil)-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



20

25 A una mezcla de (5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina (420 mg, 1,5 mmol) dietil acetal de propargilaldehído (0,32 ml, 2,25 mmol) en DMF (6 ml) se añade PdCl₂(PPh₃)₂ (105 mg, 0,15 mmol) y CuI (28 mg, 0,15 mmol), seguido por Et₃N (0,42 ml, 3 mmol). La mezcla se desgasifica, y se calienta a 55 °C durante 16 h. Después se enfría a temperatura ambiente, se diluye la mezcla de reacción con EtOAc, se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/heptano 5:95 a 40:60) para dar 182 mg de [2-cloro-5-(3,3-dietoxi-prop-1-inil)-pirimidin-4-il]-[1-etil-propil]-amina como un aceite de color pardo claro.

LCMS: 326 (M+H)⁺

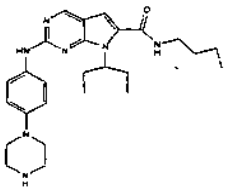
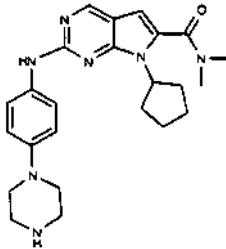
30 A una solución de [2-cloro-5-(3,3-dietoxi-prop-1-inil)-pirimidin-4-il]-[1-etil-propil]-amina (326 mg, 1 mmol) en THF (2 ml) se añade 1N TBAF en THF (5 ml, 5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 2 h. Después se deja enfriar, se concentra la mezcla al vacío y se purifica por columna BIOTAGE (EtOAc/heptano 5:5 A 40:60) para dar 307 mg de 2-cloro-6-dietoximetil-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como un aceite de color amarillo claro.

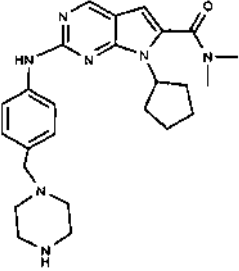
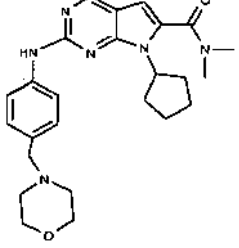
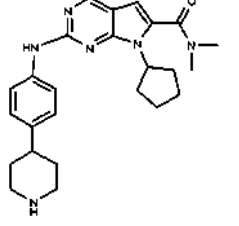
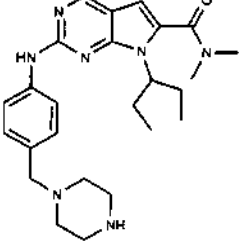
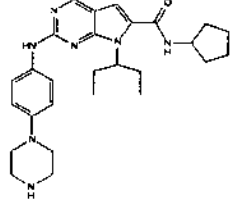
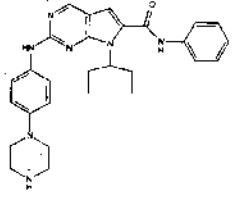
LCMS: 326 (M+H)⁺

- 5 A una solución de 2-cloro-6-dietoximetil-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (67 mg, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (0,7 ml) se añade HCl conc. (0,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 30 min, después se neutraliza con solución acuosa de 2N NaOH y se satura con solución acuosa de NaHCO₃. La mezcla se extrae con EtOAc. Los extractos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío para dar 54 mg de 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído como un sólido amarillo. El producto en bruto se usa como tal.
LCMS: 252 (M+H)⁺.
- 10 A una mezcla de 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído (283 mg, 1,11 mmol) en DMF (3 ml) se añade oxona (820 mg, 1,33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h y se detiene con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 20 %. Después de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción se acidifica con una solución acuosa de 1N HCl (pH = 5). La mezcla se extrae con diclorometano, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra al vacío. El sólido se filtra, se lava con acetonitrilo, y se seca al vacío para dar 130 mg de ácido 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido de color pardo pálido.
LCMS: 268 (M+H)⁺.
- 15 A una solución de ácido 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (80 mg, 0,30 mmol), BOP (159 mg, 0,36 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,078 ml, 0,45 mmol) en DMF (3 ml) se añaden 0,164 ml de 2 N dimetilamina en solución de THF a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h, se detiene con una solución acuosa de 1N NaOH, y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5 % en CH₂Cl₂) para dar 64 mg de dimetilamida de ácido 2-chloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.
LCMS: 295,1 (M+H)⁺.
- 20
- 25 Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el ejemplo 202, el uso de dimetilamida de ácido 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como material de partida, se obtiene dimetilamida de ácido 7-(1-etil-propil)-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico.
LCMS: 436,3 (M+H)⁺.

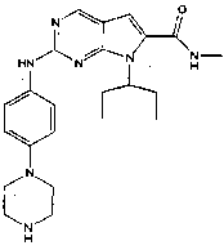
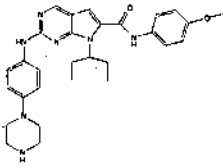
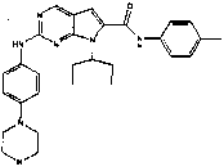
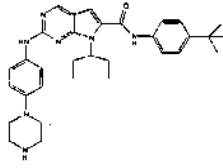
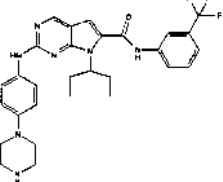
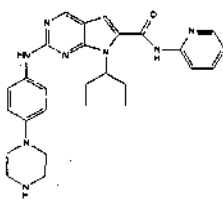
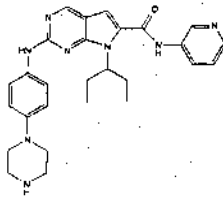
Ejemplos 336 - 359

Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el ejemplo 335, el uso de materiales de partida adecuados, se obtienen los siguientes compuestos.

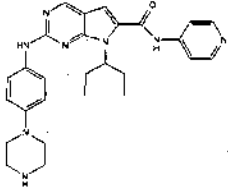
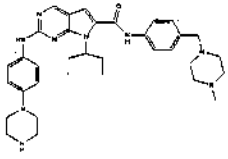
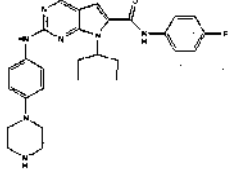
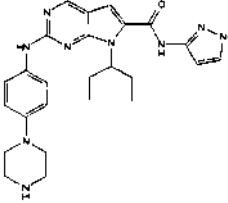
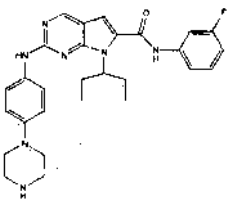
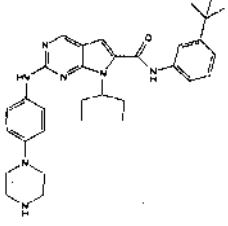
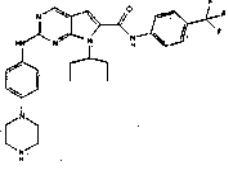
Ejemplo	Estructura	EM encontrada (M+1)
336		464,3
338		434,27

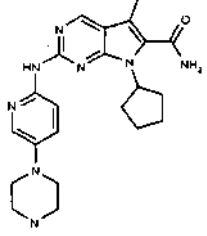
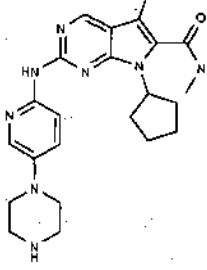
Ejemplo	Estructura	EM encontrada (M+1)
339		448,28
340		449,26
341		433,27
342		450,30
344		476,3
345		484,3

ES 2 623 133 T3

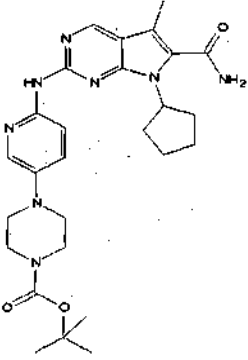
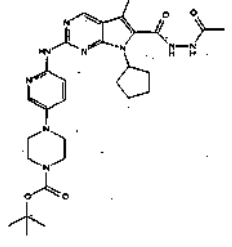
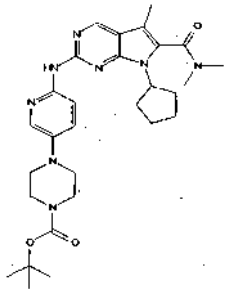
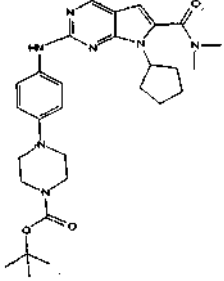
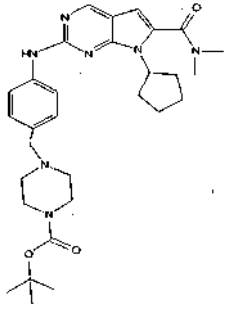
Ejemplo	Estructura	EM encontrada (M+1)
346		422,2
347		514,3
348		498,3
349		540,3
350		552,3
351		485,3
352		485,3

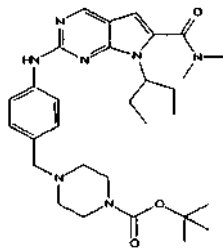
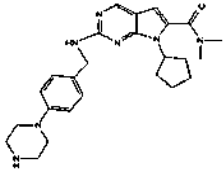
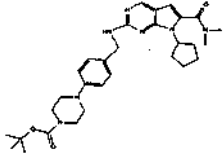
ES 2 623 133 T3

Ejemplo	Estructura	EM encontrada (M+1)
353		485,3
354		596,4
355		502,4
356		474,2
357		502,3
358		540,3
359		552,3

Ejemplo	Estructura	EM encontrada (M+1)
391		421,25
392		449,28

Los siguientes ejemplos de compuestos también se produjeron usando los materiales y métodos tal como se han descrito anteriormente.

Estructura	Número de ejemplo	EM
	448	521,298
	450	578,3204
	451	549,3301
	463	534,32
	464	548,34

Estructura	Número de ejemplo	EM
	465	550,3506
	467	448,28
	468	548,34

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

5 Con el fin de probar la actividad de CDK4 de los compuestos de la invención, puede utilizarse un ensayo basado en ELISA, en el que la enzima es un complejo de quinasa CDK4/Ciclina-D1 purificado activo y el sustrato es una proteína de Retinoblastoma (Rb) purificada. El complejo de quinasa CDK4/Ciclina-D1 activo fosforila el sustrato de Rb al residuo Serine780, y después el Rb/S780 fosforilado se detecta a través de un anticuerpo específico para el sitio fosforilado. Los compuestos que inhiben la actividad de la quinasa CDK4 inhibirían la señal de salida del ensayo.

10 Con el fin de probar la actividad de CDK2 de los compuestos de la invención, el ensayo de CDK2 es un ensayo de polarización de fluorescencia, en el que la enzima es un complejo de quinasa CDK2/Ciclina-A purificado activo y el sustrato es un péptido sintetizado derivado de Histona H1. Este ensayo utiliza la tecnología IMPA de Molecular Devices. el complejo de CDK2/Ciclina-A activo fosforila el sustrato de péptido, que se conjuga con el marcador TAMRA. El sitio fosforilado se reconoce después por un metal que contiene una molécula que interactúa con el marcador TAMRA para inducir una polarización de alta fluorescencia. Los compuestos que inhiben la actividad de la

15 quinasa CDK2 inhibirían la salida de fluorescencia del ensayo.

Ensayo celular ELISA de p-pRb/S780

20 Las placas Maxisorp (Nunc 442404) se recubren con 50 μ l de anticuerpo (4H1 Cell Signaling 9309I) de proteína de retinoblastoma fosforilada (pRb) total de 1 μ g/ml diluido en DPBS (suero salino tamponado con fosfato) durante toda una noche a 4 °C. El siguiente día, las placas se bloquean con Superblock en TBST (Pierce 37535) de una hora hasta toda una noche - cambiando el bloque una vez durante ese tiempo. Las células se emplazan al 50-60 % de confluencia en una placa de 96 pocillos (Corning 3585) en medio completo de 100 μ l (medio que contiene suero bovino fetal (Gibco 1600-044), L-Glutamina 2 mM (Gibco 25030), y penicilina/estreptomina al 1 % (Gibco 15140-122) y crecen por la noche en una cámara humidificada a 37 °C y CO₂ al 5 %. Los compuestos (en DMSO) se diluyen en medio para crear una serie de dilución de 7 puntos de compuesto con concentraciones que varían de 110

25 μ M a 0,027 μ M. Se añaden 10 μ l de los compuestos diluidos a las células, con concentraciones finales en células que varían de 10 μ M a 0,002 μ M. Las células se tratan durante 24 horas en una cámara humidificada a 37 °C y CO₂ al 5 %. Después de la incubación del compuesto, las células se lisaron con 40 μ l/tampón de lisis de pocillo (Tris-HCL 50 mM pH 7,5 (Invitrogen 15567-027), NaCl 120 mM (Promega V4221), EDTA 1 mM (Gibco 15575-038), EGTA 6 mM (Gibco 02783-100), Nonidet P40 al 1 % (Fluka R02771). Las placas se colocan en el agitador Titerplate (modelo Labline 4625) durante 5 minutos a 4 °C para lisar las células. Después de la lisis, se añaden 10 μ l de lisado celular y 50 μ l de 1xPBS/Superblock al 10 % (Gibco 10010 y Pierce 37535) a cada pocillo de la placa Maxisorp precubierta y bloqueada y se deja que se una a temperatura ambiente durante 2 horas en Oribtron Rotator II (Modelo 260250 de

30

Boekel Industries). Las placas se lavan después 3x con TBST 1x (Teknova T9201) usando el lavador de placa Biotek equipado con un Biostack. El lavado final no se aspira. El lavado final se retira sacudiendo y tapando la placa en toallas de papel. El anticuerpo ppRbS780 (Cell Signaling 9307L) se diluye en 1:1000 en 1xPBS/Superblock al 10 % (Gibco 10010 y Pierce 37535) y se añaden 50 µl a cada pocillo. Después se incuban las placas 1 hora en el Oribtron Rotator II (Modelo 260250 de Boekel Industries). Después se lavan las placas, tal como se ha descrito previamente. HRP de cabra anticonejo (Promega W401B) se diluye en 1:2500 de 1xPBS/Superblock al 10 % (Gibco 10010y Pierce.37535) y se añaden 50 µl a cada pocillo. Después se incuban las placas 30 minutos en el Oribtron Rotator II. Después se lavan las placas, tal como se ha descrito previamente. Después se añaden 50 µl de ELISA Ultra TMB (Pierce 34028) a cada pocillo. Las placas se incuban 5-20 minutos hasta que se desarrolla color azul. Después se añaden 50 µl de ácido sulfúrico 2M (Mallinckrodt 2468-46) a cada pocillo para detener la reacción. La absorción a 450 nm para cada placa se lee en el Spectramax Plus (Molecular Devices). Los resultados de este ensayo se muestran en la Tabla E.

Ensayo de BrdU

El kit (colorimétrico) de BrdU de ELISA de proliferación celular de Roche Diagnostic (Cat. n.º: 11647229001, 9115 Hague Road, Indianápolis, IN 50414) se usa para este ensayo. En resumen, las células se emplacan en 96 placas de pocillos al 50-60 % de confluencia en medio RPMI 1640. Al día siguiente, las células se tratan con compuestos a un intervalo de concentración deseado y después se incuban durante 24 horas en una cámara humidificada a 37 °C y CO₂ al 5 %. Siguiendo el protocolo proporcionado por el kit, las células se marcan con un agente marcador de BrdU durante 2 horas, y después se fijan con 200 µl de FixDenat durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 100 µl de anticuerpo anti-BrdU a las células y se incuban durante 2 horas a temperatura ambiente. Después las células se lavan tres veces con 200 µl/pocillo de PBS, y después se añaden 100 µl de solución de desarrollo de color por pocillo. Tras 5-10 min de incubación, la absorción se lee a 370 nM usando Spectramax Plus (Molecular Devices). Los resultados de este ensayo se resumen en la Tabla E.

TABLA E

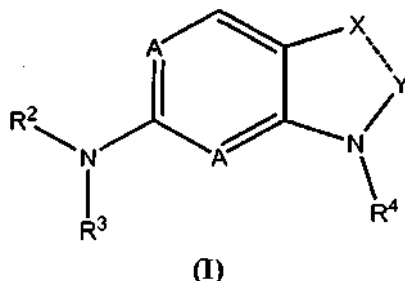
Número de ejemplo	CI50 mediante ensayo ELISA de CDK4 [µmol l-1]	CDK4 HTRF/CI50 [µmol l-1]	CDK2cyA [µmol l-1]	IMAP/CI50	hCDK1/B/CI50 [µmol l-1]
336		<10	>10		
335		<1		<10	
344		<10	>10		
345		<1		<10	
345A		<1		<10	<1
346		<1		<10	<10
391		<1	>10		>10
392		<10		<10	>10
347		<1	>10		>10
348		<1	>15		>15
349		<10	>15		>15
350		<1	>15		>10
351		<1		<10	<10
352		<1		>10	<10
353		<1	>15		>15

ES 2 623 133 T3

Número de ejemplo	CI50 mediante ensayo ELISA de CDK4 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	CDK4 HTRF/CI50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	CDK2cyA IMAP/CI50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	hCDK1/B/CI50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]
354		<10	>15	>15
356		<1		<10
357		<1		<10
358		<1	>15	>15
359		<1		<10
463		<1		<10
338		<1		<10
339		<1		>10
340		<1		<10
465		<1		<10
341		<1		>10
342		<1		<10
467		<10	>15	>15
468		>10	>15	>15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

5 la línea discontinua indica un enlace doble;

A es N o CR⁵, en la que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R² y R³ están cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₃ sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido;

10 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en C(H)(CH₂CH₃)₂, C(H)(CH₂CH₃)Ph, CH₂CH₃, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

X es N o CR¹¹ e Y es CR¹²;

15 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, CN, C=NOH, C=NOCH₃, C(O)H, C(O)alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₃ sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, -BNR¹³R¹⁴, -BOR¹³, -BC(O)R¹³, -BC(O)OR¹³, -BC(O)NR¹³R¹⁴; en la que B es un enlace, alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃ ramificado; en el que R¹³ y R¹⁴ están cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido y

20 R¹² es -BC(O)NR¹³R¹⁴; en la que B es un enlace, alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃ ramificado; en el que R¹³ y R¹⁴ están cada uno, independientemente, seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es N.

25 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es H.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es un grupo arilo, que además está sustituido independientemente una o más veces por halógeno, alcoxi C₁-C₄, R¹⁵-amina, R¹⁵-heterociclo, o R¹⁵-heteroarilo, en el que R¹⁵ es un enlace, C(O), N(H)C(O), N(H)SO₂, OC(O) o (CH₂)₁₋₄, en el que el grupo (CH₂)₁₋₄ puede estar interrumpido por O, N(CH₃) o N(H).

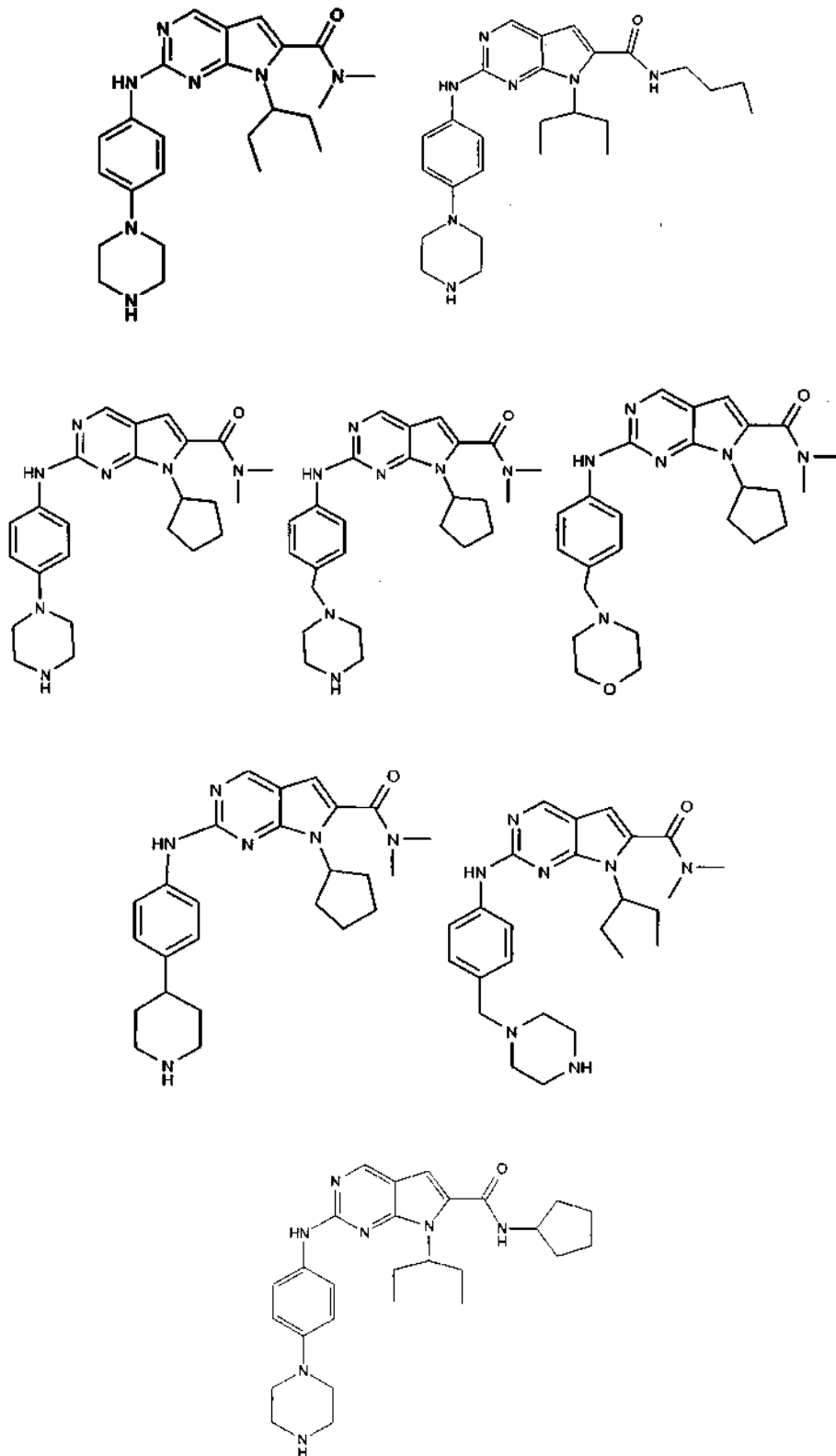
30 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que el grupo arilo es fenilo.

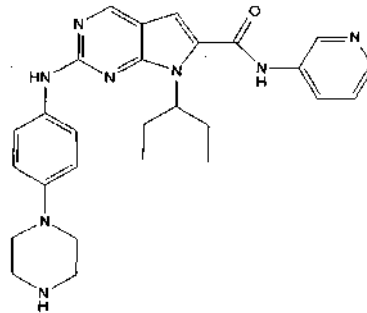
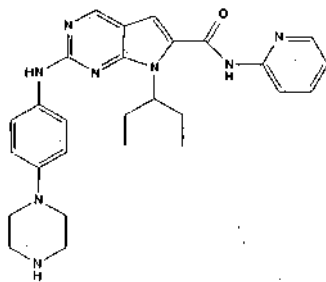
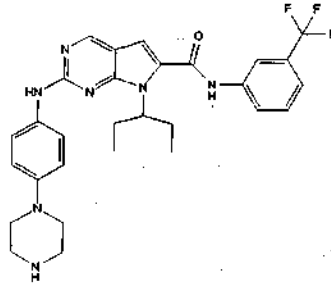
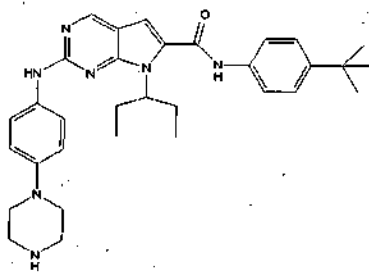
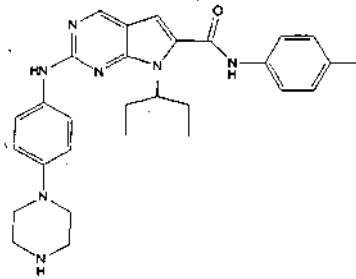
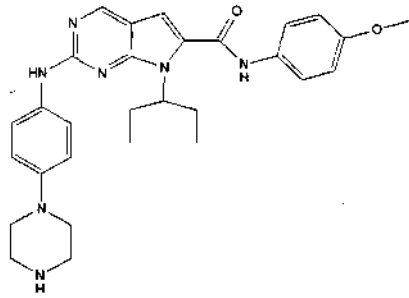
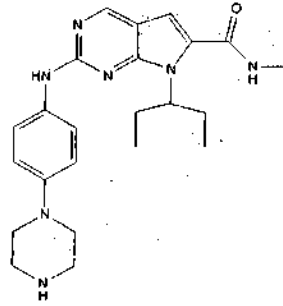
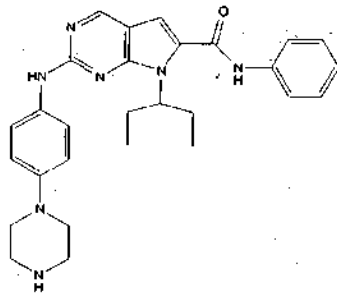
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es un grupo fenilo que está sustituido independientemente una o más veces con flúor, metoxi, dietilamina, R¹⁵-piperazinilo, R¹⁵-morfolinilo, R¹⁵-piperidinilo, R¹⁵-triazolilo, R¹⁵-fenilo, R¹⁵-piridinilo, R¹⁵-piperazinilo, R¹⁵-indazolilo, R¹⁵-pirrolidinilo o R¹⁵-imidazolilo, en el que los grupos piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, triazolilo, fenilo, piridinilo, piperazinilo, indazolilo, pirrolidinilo o imidazolilo pueden además estar sustituidos con alquilo C₁-C₄, C(O)alquilo C₁-C₄, S(O)₂alquilo C₁-C₄, OH, C(O)(CH₂)₁₋₃CN o N(H)C(O)alquilo C₁-C₄.

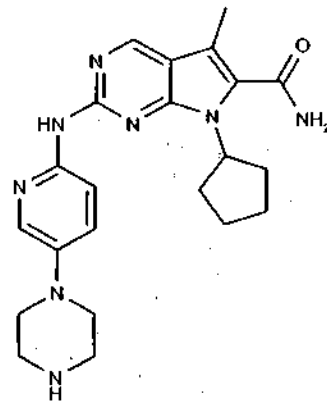
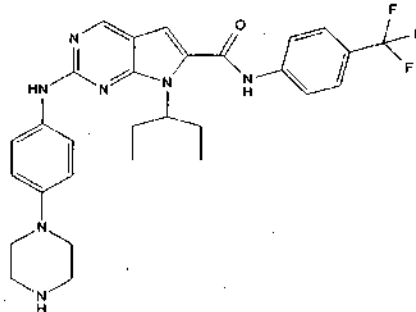
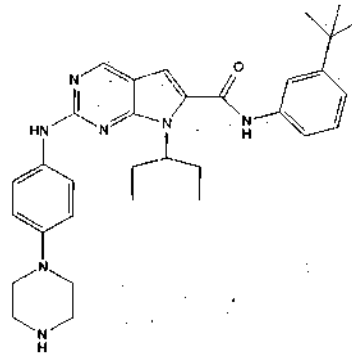
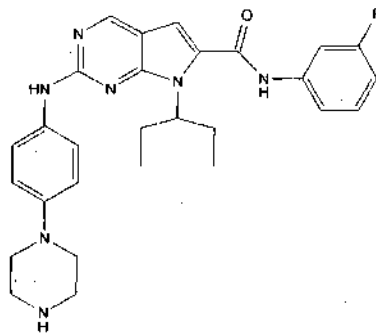
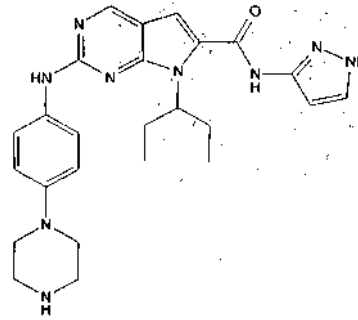
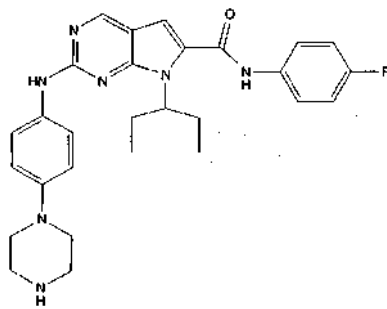
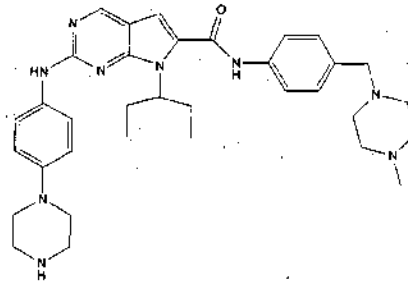
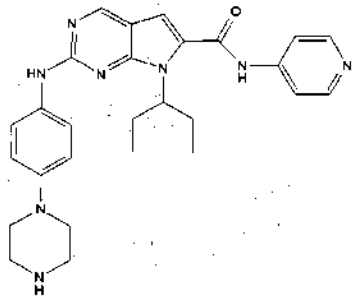
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es un grupo fenilo que está sustituido por N(H)C(O)arilo,

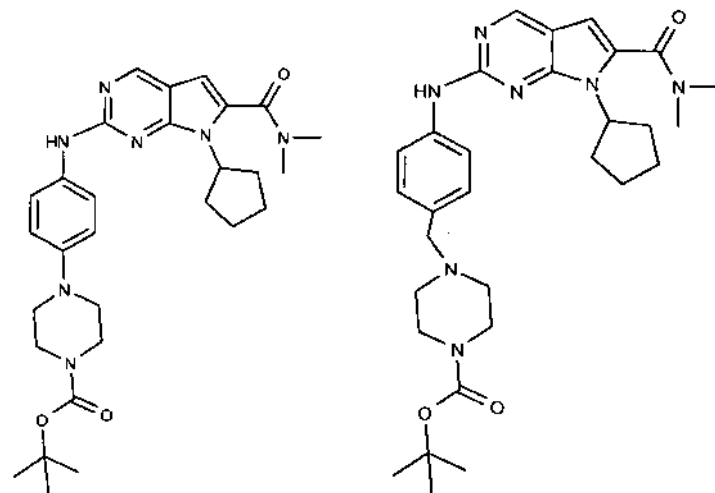
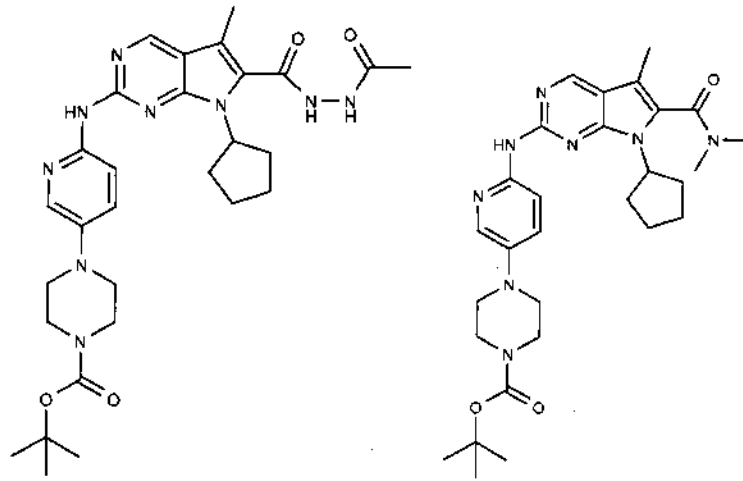
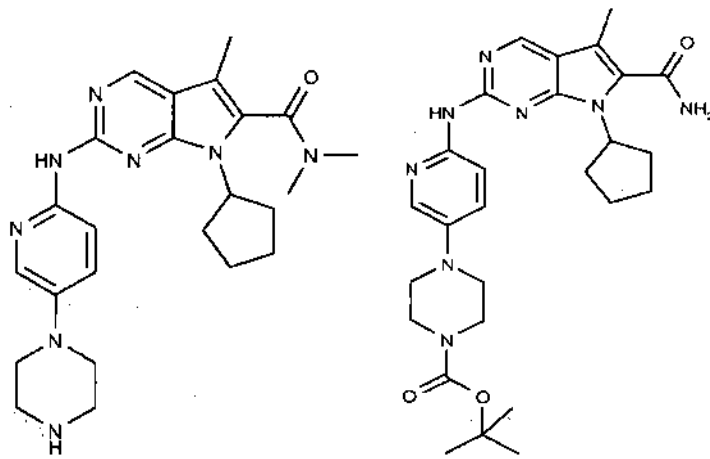
C(O)N(H)alquilo C₁-C₄, C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂ o C(O)N(H)cicloalquilo C₃-C₆.

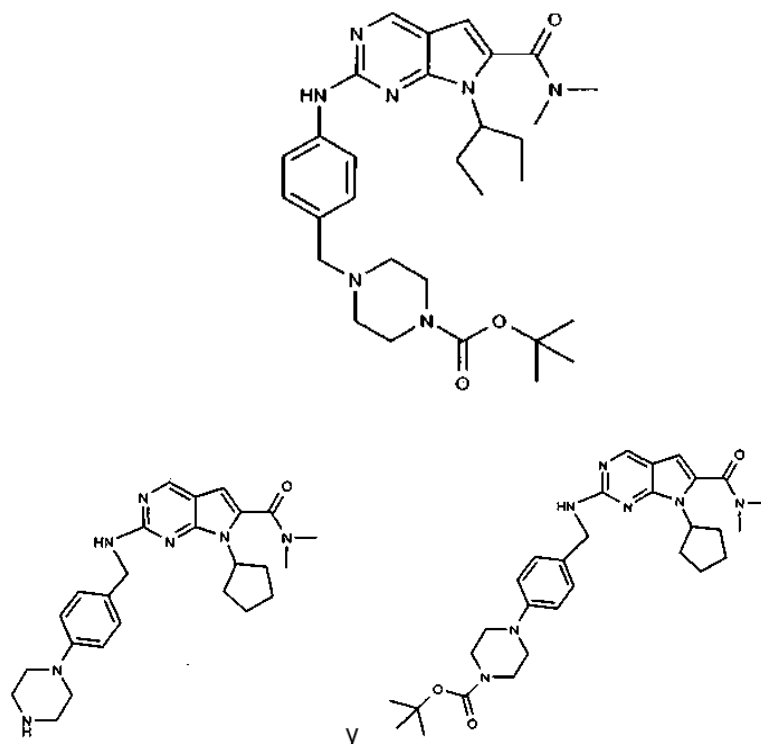
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en











9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de un trastorno autoinmunitario, de rechazo a trasplantes o de cáncer.

- 5 10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia neonatal autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, autoinmunitocitopenia, anemia hemolítica, síndrome antifosfolípido, dermatitis, encefalomiелitis alérgica, miocarditis, policondritis recidivante, enfermedad cardíaca reumática, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, neuritis, oftalmia uveítica, poliendocrinopatías, púrpura, enfermedad de Reiter, síndrome del
- 10 hombre rígido, inflamación pulmonar autoinmunitaria, autismo, síndrome de Guillain-Barre, diabetes mellitus insulino-dependiente, enfermedad ocular inflamatoria autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, pénfigo, autoinmunitades del receptor, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, artritis reumatoide, enfermedad del tejido conectivo mixto, polimiositis/dermatomiositis, anemia perniciosa, enfermedad idiopática de Addison, infertilidad,
- 15 glomerulonefritis, penfigoide bulloso, síndrome de Sjögren, diabetes mellitus, resistencia a fármacos adrenérgicos, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, vitíligo, vasculitis, postinfarto de miocardio, síndrome cardiotónico, urticaria, dermatitis atópica, asma, miopatías inflamatorias, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria y enfermedades de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T.
11. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el rechazo a trasplantes se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de injerto contra huésped, rechazo relacionado con xenotrasplantes, rechazo relacionado con trasplantes de órganos, rechazo relacionado con trasplantes agudos, rechazo de heteroinjerto u homoinjerto y lesión por reperfusión o isquémica ocasionada durante el trasplante de órganos.
12. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en
- 25 cáncer de vejiga, cabeza y cuello, mama, estómago, ovario, colon, pulmón, cerebro, laringe, sistema linfático, tracto genitourinario, gastrointestinales, ovárico, próstata, gástrico, hueso, pulmón microcítico, glioma, colorrectal y pancreático.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 adaptada para administración simultánea o secuencial con un agente antiinflamatorio, antiproliferativo, quimioterapéutico, agente inmunosupresor, anticáncer, citotóxico o inhibidor de quinasa diferente de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal del mismo.
- 30

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que dicho compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 o la sal del mismo se administra, simultánea o secuencialmente, con uno o más de un inhibidor de PTK, ciclosporina A, CTLA4-Ig, anticuerpos seleccionados de anti-ICAM-3, receptor anti-IL-2, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, y anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que
5 bloquean la interacción entre CD40 y gp39, proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39, inhibidores de función NF-kappa B, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, esteroides, compuestos de oro, agentes antiproliferativos, FK506, micofenolato de mofetilo, fármacos citotóxicos, inhibidores de TNF- α , anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, rapamicina, leflunimida, inhibidores de ciclooxigenasa-2, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, carminomicina, daunorrubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C,
10 ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, gemcitabina, arabinósido de citosina, podofilotoxina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, epotilona, vindesina, leurosina, o derivados de los mismos.

16. Un envase que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, envasado con las instrucciones para su uso en el tratamiento de un trastorno autoinmunitario, de rechazo a trasplantes o de cáncer.