

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 585**

51 Int. Cl.:

A61K 31/675 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/00 (2006.01)
C07D 513/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2007** **E 15162488 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018** **EP 2923703**

54 Título: **Derivados de triazina y sus aplicaciones terapéuticas**

30 Prioridad:

15.12.2006 US 875057 P

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

11.02.2019

73 Titular/es:

NANTBIO, INC. (100.0%)
9920 Jefferson Boulevard
Culver City, CA 90232, US

72 Inventor/es:

DESAI, NEIL. P;
SOON-SHIONG, PATRICK;
TAO, CHUNLIN y
WANG, QINWEI

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 699 585 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

Derivados de triazina y sus aplicaciones terapéuticas

Campo de la invención

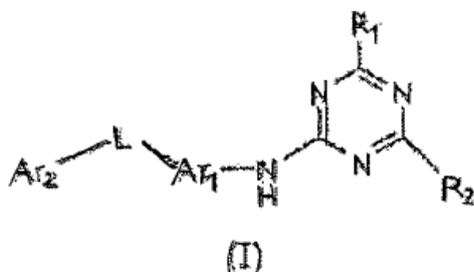
5 La presente invención se refiere en general al uso de compuestos para tratar una variedad de trastornos, enfermedades y estados patológicos y más específicamente al uso de compuestos de triazina para modular las proteínas quinasas y para tratar enfermedades mediadas por proteína quinasa.

Antecedentes de la invención

10 Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula. Las proteínas quinasas, que contienen un dominio catalítico de 250-300 aminoácidos similar, catalizan la fosforilación de sustratos de proteína diana.

15 Las quinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos en el fosforilado (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). La fosforilación de tirosina es un acontecimiento central en la regulación de una variedad de procesos biológicos tales como proliferación, migración, diferenciación y supervivencia celular. Varias familias de tirosina quinasas receptoras y no receptoras controlan estos acontecimientos catalizando la transferencia de fosfato desde ATP hasta un residuo de tirosina de dianas específicas de proteína celular. Se han identificado motivos de secuencia que se corresponden generalmente con cada de una de estas familias cinasa [Hanks *et al.*, FASEB J., (1995), 9, 576-596; Knighton *et al.*, Science, (1991), 253, 407-414; Garcia-Bustos *et al.*, EMBO J., (1994), 13:2352-2361). Los ejemplos de quinasas en la familia de proteína cinasa incluyen, sin limitación, 20 abl, Akt, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, FrbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hok, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, Tie, Tie-2, TRK, Yes y Zap70.

El documento EP 1 479 397 A1 da a conocer inhibidores de los canales de potasio BEC1 de fórmula general I:



25 en los que Ar₁ es tiazol, L es CH₂, Ar₂ es fenilo opcionalmente sustituido y R₁ y R₂ son anilina.

Los documentos US 2004/11 6388 A1, WO 02/083653 A1 y WO 01/25220 A1 dan a conocer inhibidores de tirosina cinasa estructuralmente diferentes.

30 Los estudios indicaron que las proteínas quinasas desempeñan un papel central en la regulación y el mantenimiento de una amplia variedad de procesos celulares y función celular. Por ejemplo, la actividad quinasa actúa como interruptores moleculares que regulan la proliferación, activación y/o diferenciación celular. Se ha observado actividad quinasa descontrolada o excesiva en muchos estados patológicos incluyendo trastornos de proliferación benignos y malignos así como enfermedades que resultan de una activación inapropiada del sistema inmunitario (trastornos autoinmunitarios), rechazo de aloinjerto y enfermedad injerto contra huésped.

35 Se ha notificado que muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anómalas desencadenadas por acontecimientos mediados por proteína quinasa. Estas enfermedades incluyen 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. Además, PTK receptoras específicas de células endoteliales, tales como VEGF-2 y Tie-2, median en el proceso angiogénico y están implicadas en el soporte del avance de cánceres y otras enfermedades que implican vascularización descontrolada. Por consiguiente, ha habido un esfuerzo sustancial 40 en la química médica de encontrar inhibidores de proteína quinasa que sean eficaces como agentes terapéuticos.

45 Una familia quinasa de interés particular es la familia Src de quinasas. La quinasa Src está implicada en las respuestas de proliferación y migración en muchos tipos de células, activación, adhesión, movilidad y supervivencia celular, señalización de receptor de factor de crecimiento y activación de osteoclastos (Biscardi *et al.*, Adv. Cancer

Res. (1999), 76, 61-119; Yeatman *et al.*, Nat. Rev. Cancer (2004), 4, 470-480; Owens, D. W.; McLean *et al.*, Mol. Biol. Cell (2000), 11, 51-64). Los miembros de la familia Src incluyen las siguientes ocho quinasas en mamíferos: Src, Fyn, Yes, Fgr, Lyn, Hck, Lck, y Blk (Bolen *et al.*, Annu. Rev. Immunol. (1997), 15, 371). Estas son proteína quinasas no receptoras que oscilan en masa molecular entre 52 y 62 kD. Todas se caracterizan por una organización estructural común que está compuesta por seis dominios funcionales distintos: dominio 4 de homología Src (SH4), un dominio único, dominio SH3, dominio SH2, un dominio catalítico (SH1) y una región reguladora del extremo C-terminal (Brown *et al.*, Biochim Biophys Acta (1996), 1287, 121-149; Tatosyan *et al.* Biochemistry (Moscú) 2000, 65, 49-58). El dominio SH4 contiene las señales de miristilación que guían la molécula Src a la membrana celular. Este dominio único de proteínas Src es responsable de la interacción específica con receptores y dianas de proteína particulares (Thomas *et al.*, Annu Rev Cell Dev Biol (1997), 13, 513-609). Las regiones de modulación, SH3 y SH2, controlan las interacciones intramoleculares así como las intermoleculares con sustratos de proteína que afectan a la actividad, ubicación y asociación catalítica de Src con dianas de proteína (Pawson T., Nature (1995), 373, 573-580). El dominio quinasa, SH1, hallado en todas las proteínas de la familia Src, es responsable de la actividad tirosina quinasa y tiene un papel central en la unión de sustratos. La mitad N-terminal de quinasa Src contiene el/los sitio(s) para su fosforilación de tirosina y regula la actividad catalítica de Src (Thomas *et al.*, Annu Rev Cell Dev Biol (1997), 13: 513-609), v-Src difiere de celular Src (c-Src) basándose en las diferencias estructurales en la región C-terminal responsables de la regulación de la actividad quinasa.

El miembro prototipo de la familia Src de proteína tirosina quinasa se identificó originalmente como la proteína transformante (v-Src) del retrovirus oncogénico, virus del sarcoma de Rous, RSV (Brugge *et al.*, Nature (1977), 269, 346-348); Hamaguchi *et al.* (1995), Oncogene 10: 1037-1043). v-Src viral es una versión mutada y activada de una proteína celular normal (c-Src) con actividad tirosina quinasa intrínseca (Collett *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A (1978), 75, 2021-2024). Esta quinasa fosforila sus sustratos de proteína exclusivamente sobre residuos de tirosilo (Hunter *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A (1980), 77,1311-1315).

Las investigaciones indicaron que Src es una proteína tirosina quinasa citoplásmica, cuya activación y reclutamiento a complejos de señalización perimembranarios tiene implicaciones importantes para el destino celular. Ha documentado bien que los niveles de proteína Src y actividad quinasa Src están significativamente elevados en cánceres de mama humanos (Muthuswamy *et al.*, Oncogene, (1995), 11, 1801-1810); Wang *et al.*, Oncogene (1999), 18, 1227-1237; Warmuth *et al.*, Curr. Pharm. Des. (2003), 9, 2043-2059], cánceres de colon (Irby *et al.*, Nat Genet (1999), 21, 187-190), cánceres pancreáticos (Lutz *et al.*, Biochem Biophys Res Commun (1998), 243, 503-508], determinadas leucemias de células B y linfomas (Talamonti *et al.*, J. Clin. Invest. (1993), 91, 53; Lutz *et al.*, Biochem. Biophys. Res. (1998), 243, 503; Biscardi *et al.*, Adv. Cancer Res. (1999), 76, 61; Lynch *et al.*, Leukemia (1993), 7,1416; Boschelli *et al.*, Drugs of the Future (2000), 25(7), 717), cáncer gastrointestinal (Cartwright *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1990), 87, 558-562 y Mao *et al.*, Oncogene, (1997), 15, 3083-3090), cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCLCs) (Mazurenko *et al.*, European Journal of Cancer, (1992), 28, 372-7), cáncer de vejiga (Fanning *et al.*, Cancer Research, (1992). 52,1457-62), cáncer esofágico (Jankowski *et al.*, Gut, (1992), 33,1033-8), cáncer de próstata y ovario (Wiener *et al.*, Clin. Cancer Research, (1999), 5, 2164-70), melanoma y sarcoma (Bohlen *et al.*, Oncogene, (1993), 8, 2025-2031; Tatosyan *et al.*, Biochemistry (Moscú) (2000), 65, 49-58). Además, la quinasa Src modula la transducción de señales a través de múltiples rutas oncogénicas, incluyendo EGFR, Her2/neu, PDGFR, FGFR y VEGFR (Frame *et al.*, Biochim. Biophys. Acta (2002), 1602, 114-130; Sakamoto *et al.*, Jpn J Cancer Res, (2001), 92:941-946).

Por tanto, se anticipa que bloquear la señalización a través de la inhibición de la actividad quinasa de Src será un medio eficaz de modular rutas aberrantes que conducen a una transformación oncológica de células. Los inhibidores de quinasa Src pueden ser agentes anticancerígenos útiles (Abram *et al.*, Bxp. Call Res., (2000), 254, 1). Se notifica que los inhibidores de quinasa Src tuvieron actividad antiproliferativa significativa frente a líneas celulares de cáncer (M.M. Moasser *et al.*, Cancer Res., (1999), 59, 6145; Tatosyan *et al.*, Biochemistry (Moscú) (2000), 65, 49-58.) e inhibieron la transformación de células a un fenotipo oncogénico (R. Karni *et al.*, Oncogene (1999), 18, 4654). Además, se ha mostrado que Src antisentido expresada en células tumorales de ovario y colon inhiben el crecimiento tumoral (Wiener *et al.*, Clin. Cancer Res., (1999), 5, 2164; Staley *et al.*, Cell Growth Diff. (1997), 8, 269). Se ha notificado también que los inhibidores de quinasa Src son eficaces en un modelo animal de isquemia cerebral (Paul *et al.* Nature Medicine, (2001), 7, 222), lo que sugiere que los inhibidores de quinasa Src pueden ser eficaces en la limitación de daño cerebral tras un accidente cerebrovascular. La supresión de destrucción de hueso artrítica se ha logrado mediante la sobreexpresión de CSK en sinoviocitos y osteoclastos reumatoides (Takayanagi *et al.*, J. Clin. Invest. (1999), 104, 137). CSK, o quinasa Src C-terminal, fosforilados e inhibe de ese modo la actividad catalítica de Src. Esto implica que la inhibición de Src puede evitar la destrucción articular que es característica en pacientes que padecen artritis reumatoide (Boschelli *et al.*, Drugs of the Future (2000), 25(7), 717).

Está bien documentado que la familia Src de quinasas también es importante para la señalización posterior de otros receptores de células inmunitarias. Fyn, como Lck, está implicado en la señalización TCR en células T (Appleby *et al.*, Cell, (1992), 70, 751). Hck y Fgr están implicados en la señalización del receptor Fc γ que conduce a activación de neutrófilos (Vicentini *et al.*, J. Immunol. (2002), 168, 6446). Lyn y Src también participan en la señalización del receptor Fc γ que conduce a liberación de histamina y otros mediadores alérgicos (Turner, H. y Kinet, J-P Nature (1999), 402, B24). Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de cinasa de la familia Src puede ser útil en el tratamiento de enfermedades alérgicas y asma.

- Otras quinasas de la familia Src también son posibles agentes terapéuticos. Lck desempeña un papel en la señalización de células T. Los ratones que carecen del gen Lck tienen una mala capacidad de desarrollar timocitos. La función de Lck como activador positivo de señalización de células T sugiere que los inhibidores de Lck pueden ser útiles para tratar una enfermedad autoinmunitaria tal como artritis reumatoide (Molina *et al.*, Nature, (1992), 357, 161).
- Hck es un miembro de la familia Src de proteína tirosina quinasa y se expresa fuertemente en macrófagos, una célula diana de VIH importante y su inhibición en macrófagos infectados por VIH puede ralentizar el avance de la enfermedad (Ye *et al.*, Biochemistry, (2004), 43 (50), 15775-15784).
- Hck, Fgr y Lyn se han identificado como mediadores importantes de la señalización de integrina en leucocitos mieloides (Lowell *et al.*, J. Leukoc. Biol., (1999), 65, 313). Por tanto, la inhibición de estos mediadores de quinasa puede ser útil para tratar inflamación (Boschelli *et al.*, Drugs of the Future (2000), 25(7), 717).
- Se notifica que Syk es una tirosina quinasa que desempeña un papel crítico en la desgranulación celular y la activación de eosinófilos y Syk quinasa está implicada en diversos trastornos alérgicos, en particular asma (Tailor *et al.*, Mol. Cell. Biol. (1995), 15, 4149).
- BCR-ABL codifica para la proteína BCR-AEL, una tirosina quinasa citoplásmica constitutivamente activa presente en el 90% de todos los pacientes con leucemia mielógena crónica (LMC) y en el 15-30% de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA). Numerosos estudios han demostrado que la actividad de BCR-ABL se requiere para la capacidad de provocación de cáncer de esta proteína quimérica.
- Las quinasas Src desempeñan un papel en la replicación del virus de la hepatitis B. El factor de la transcripción codificado viralmente HBx activa Src en una etapa requerida para la propagación del virus (Klein *et al.*, EMBO J. (1999), 18, 5019; Klein *et al.*, Mol. Cell. Biol. (1997), 17, 6427). Algunos datos genéticos y bioquímicos demuestran claramente que la tirosina quinasa de la familia Src sirve como un relé de señal crítico, por medio de fosforilación de c-Cbl, para acumulación de grasas, y proporciona nuevas estrategias posibles para tratar la obesidad (Sun *et al.*, Biochemistry, (2005), 44 (44), 14455 -14462). Puesto que Src desempeña un papel en rutas de señalización adicionales, los inhibidores de Src también se pretenden para el tratamiento de otras enfermedades incluyendo osteoporosis y accidente cerebrovascular (Susva *et al.*, Trends Pharmacol. Sct. (2000), 21, 489-495; Paul *et al.*, Nat. Med. (2001), 7, 222-227).
- También es posible que los inhibidores de la actividad quinasa Src sean útiles en el tratamiento de osteoporosis (Soriano *et al.*, Cell (1991), 64, 693; Boyce *et al.*, J Clin. Invest (1992), 90, 1622; Owens *et al.*, Mol. Biol. Cell (2000), 11, 51-64), inflamación mediada por células T (Anderson *et al.*, Adv. Immunol. (1994), 56, 151; Goldman, F D *et al.* J. Clin. Invest (1998), 102, 421) e isquemia cerebral (Paul *et al.* Nature Medicine (2001), 7, 222).
- Además, quinasas de la familia Src participan en la transducción de señales en varios tipos de células. Por ejemplo, fyn, como lck, está implicado en la activación de células T. Hck y fgr están implicados en la explosión oxidativa mediada por receptor Fe gamma de neutrófilos. Se piensa que Src y lyn son importantes en la desgranulación inducida por epsilon Fc de mastocitos, y pueden desempeñar de ese modo un papel en asma y otras enfermedades alérgicas. Se sabe que la quinasa lyn está implicada en la respuesta celular a daño de ADN inducido por luz UV (Hiwasa *et al.*, FEBS Lett. (1999), 444, 173) o radiación ionizante (Kumar *et al.*, J Biol Chem, (1998), 273, 25654). Por tanto, los inhibidores de quinasa lyn pueden ser útiles como potenciadores en la radioterapia.
- Las células T desempeñan un papel pivotal en la regulación de respuestas inmunitarias y son importantes para establecer inmunidad frente a patógenos. Además, las células T se activan a menudo durante enfermedades autoinmunitarias inflamatorias, tales como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, enfermedad de Sjogren, miastenia grave, psoriasis y lupus. La activación de células T también es un componente importante de rechazo de trasplante, reacciones alérgicas y asma.
- Las células T se activan mediante antígenos específicos a través del receptor de células T, que se expresa sobre la superficie celular. Esta activación desencadena una serie de cascadas de señalización intracelular mediadas por enzimas expresadas dentro de la célula (Kane *et al.* Current Opinion in Immunol. (2000), 12, 242). Estas cascadas conducen a acontecimientos de regulación génica que dan como resultado la producción de citocinas, como interleucina-2 (IL-2). IL-2 es una citosina necesaria en la activación de células T, que conduce a proliferación y amplificación de respuestas inmunitarias específicas.
- Por tanto, otra quinasa de quinasa Src se ha convertido en una diana intrigante para el descubrimiento de fármacos (Parang *et al.*, Expert Opin. Ther. Pat. (2005), 15, 1183-1207; Parang *et al.*, Curr. Opin. Drug Discovery Dev. (2004), 7, 630-638). Se ha dado a conocer que muchas clases de compuestos modulan o, más específicamente, inhiben la actividad quinasa para su uso para tratar estados relacionados con quinasa u otros trastornos. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.596.746 y el documento PCT WO 05/096784A2 dieron a conocer benzotrianos como inhibidores de quinasas; el documento PCT WO 01/81311 dio a conocer amidas de ácido benzoico sustituidas para la inhibición de angiogénesis; la patente estadounidense n.º 6.440.965, dio a conocer derivados de pirimidina sustituida en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos o neurológicos; el documento PCT WO 02/08205 notificó los derivados de pirimidina que tienen actividad neutrófica; el documento PCT WO 03/014111 dio a conocer

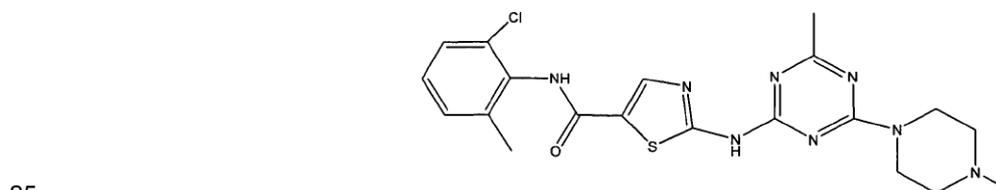
- arilpiperazinas y arilpiperidinas y su uso como agentes de inhibición de metaloproteínasa; el documento PCT WO 03/024448 describió compuestos como inhibidores de la actividad enzimática de histona desacetilasa; el documento PCT WO 04/058776 dio a conocer compuestos que poseen actividad antiangiogénica. Los documentos PCT WO 01/94341 y WO 02/16352 dieron a conocer inhibidores de quinasa Src de derivados de quinazolina. Los documentos PCT WO03/026666A1 y WO03/018021A1 dieron a conocer derivados de pirimidinilo como inhibidores de quinasa. La patente estadounidense n.º 6498165 notificó compuestos de inhibidor de quinasa Src de compuestos de pirimidina. Recientemente se notificaron péptidos como inhibidores de tirosina quinasa Src (Kumar *et al.*, J. Med. Chem., (2006), 49 (11), 3395-3401). Se notificó que los derivados de quinilina-carbonitrilos eran potentes inhibidores duales de quinastas Src y Abl (Diane *et al.*, J. Med. Chem., (2004), 47 (7), 1599-1601).
- 10 Aunque se notifican muchos inhibidores de quinastas, considerando la carencia de opciones de tratamiento disponibles actualmente para la mayoría de estados asociados con proteínas quinastas, todavía existe una gran necesidad de nuevos agentes terapéuticos que inhiban estas dianas de proteína.

Sumario de la invención

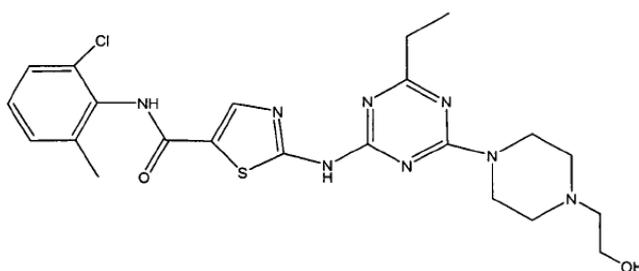
- 15 Se da a conocer en el presente documento un agente antitumoral que comprende un derivado de triazina tal como se describe en la fórmula (I), formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo, métodos para elaborar compuestos novedosos y métodos y composiciones para usar los compuestos. Los compuestos y composiciones que comprenden los compuestos en la fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de una variedad de enfermedades.
- 20 La terapia de combinación descrita en el presente documento puede proporcionarse mediante la preparación del derivado de triazina de fórmula (I) y el otro agente terapéutico como formulaciones farmacéuticas diferenciadas seguido por la administración de las mismas a un paciente simultáneamente, semisimultáneamente, por separado o durante intervalos regulares.

La presente invención proporciona las siguientes realizaciones tal como se define en los puntos 1-16 a continuación:

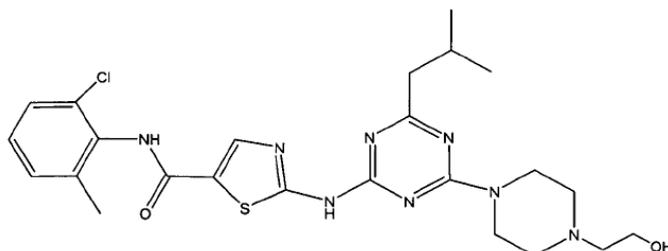
1. Un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del compuesto



2. Un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del compuesto



3. Un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del compuesto



- 30 4. Un procedimiento para elaborar uno cualquiera de los compuestos de los puntos 1, 2 ó 3 y sus sales,

- hidratos, solvatos, formas cristalinas y diastereómeros individuales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
5. La composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de los puntos 1, 2 ó 3 o sus sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas y diastereómeros individuales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable.
6. La composición farmacéutica según el punto 5, en la que la composición es adecuada para administración por medio de vías de administración seleccionadas del grupo que consiste en oral, parenteral, intravenosa y combinaciones de las mismas.
7. Un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado en un mamífero caracterizado por proliferación o hiperproliferación celular no deseada que comprende al menos un compuesto de los puntos 1, 2 ó 3.
8. El compuesto para su uso según el punto 7, en el que la enfermedad o estado tratado por el compuesto es cáncer, artritis, retinopatía, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria, rechazo de trasplante, síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
9. El compuesto para su uso según el punto 8, en el que la enfermedad o estado tratado por el compuesto es un cáncer.
10. El compuesto para su uso según el punto 8, en el que la enfermedad o estado tratado por el compuesto es enfermedad autoinmunitaria.
11. El compuesto para su uso según el punto 8, en el que la enfermedad o estado tratado por el compuesto está asociado con una quinasa.
12. El compuesto para su uso según el punto 11, en el que la quinasa es una tirosina quinasa.
13. El compuesto para su uso según el punto 11, en el que la quinasa es una serina quinasa o una treonina quinasa.
14. El compuesto para su uso según el punto 11, en el que la quinasa es una quinasa de la familia Src.
15. El compuesto para su uso según el punto 11, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres del hígado y árbol biliar, cánceres intestinales, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células pequeñas y células no pequeñas, cáncer de mama, sarcomas, fibrosarcoma, histiocitoma fribroso maligno, rabdomiosarcoma embrionario, leiomiomasarcoma, neurofibrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma sinovial, liposarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, neoplasias del sistema nervioso central, cáncer cerebral, y linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma linfoplasmocitoide, linfoma folicular, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas, linfoma de células del manto, linfoma de células grandes de linaje B, linfoma de Burkitt, y linfoma de células grandes anaplásicas de células T, y combinaciones de los mismos.
16. El compuesto para su uso según el punto 7, que comprende además un segundo agente activo seleccionado del grupo que consiste en acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; acetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bicelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carcelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbacina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquna; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; aceite etiodizado I 131; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina, fenretinida; floxurridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; oro Au 198; hidroxiourea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta- I a; interferón gamma- I b; iroplatino; clorhidrato de irnotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mequiorretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamincina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán;

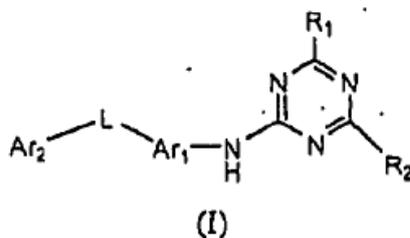
clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; predenimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina, clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safmgol; clorhidrato de safingol; semustina, simtraceno; esparfosato sódico, esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; cloruro de estroncio Sr 89; sulofenuro; talisomicina; taxano; taxoide; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; clorhidrato de topotecán; citrato de toreinifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina y clorhidrato de zorrubicina.

Se da a conocer en el presente documento el uso de determinados compuestos químicos tales como inhibidores de quinasa para el tratamiento de diversas enfermedades, trastornos y patologías, por ejemplo, cáncer, y trastornos vasculares, tales como infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular o isquemia. Los compuestos de triazina descritos en esta invención pueden bloquear la actividad enzimática de algunos o muchos de los miembros de la familia Src, además de bloquear la actividad de otras quinasas receptoras y no receptoras. Tales compuestos pueden ser beneficiosos para el tratamiento de las enfermedades en las que los trastornos afectan a la movilidad, adhesión celular, y evolución del ciclo celular, y además, enfermedades con estados hipóxicos relacionados, osteoporosis y estados, que resultan de o están relacionadas con aumentos en la permeabilidad vascular, inflamación o dificultad respiratoria, crecimiento tumoral, invasión, angiogénesis, metástasis y apoptosis.

Se dan a conocer además en el presente documento métodos para modular la actividad quinasa de la familia Src que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto de fórmula I en una cantidad suficiente para modular la actividad de la quinasa. En alguna variación se reduce la actividad de la quinasa. En alguna variación se inhibe la actividad.

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación se refiere a compuestos mostrados en la fórmula (I)



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

R₁ representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alquiltio, arilo, arilalquilo, heterocíclico, heteroarilo, heterocicloalquilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo y alquilcarbonilo.

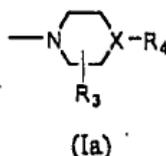
R₂ se selecciona de:

(i) amino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino;

(ii) alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆;

(iii) heterocíclico, heteroarilo; y

(iv) grupos de la fórmula (Ia):



en la que: X es CH, cuando R₄ es hidrógeno; o X-R₄ es O; o X es N cuando R₄ representa grupos.

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, oxo;

R₄ se elige de: (a) hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo C₃-C₁₀ o heteroarilo, (cicloalquilo

C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alcanofilo C₂-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alcanoiloxilo C₂-C₆, mono y di-(cicloalquilo C₃-C₈)amino alquilo C₀-C₄, (heterociclo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₆, mono y di-(alquilo C₁-C₆) sulfonamido, y mono y di-(alquilo C₁-C₆)aminocarbonilo, cada uno de los cuales está sustituido con desde 0 hasta 4 sustituyentes elegidos independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, -COOH y oxo;

L se selecciona de O, CO, (CH₂)_m, m = 0-3, NR₁, CONR₁, NR₁CO, S, SO, SO₂, O(CH₂)_p, p=1-3, (CH₂)_qO, n = 1-3, cicloalquilo y heterocicloalquilo para unir Ar₁ y Ar₂.

Ar₁ y Ar₂ son independientemente un heteroarilo o arilo, cada uno de los cuales está sustituido con desde 0 hasta 4 sustituyentes elegidos independientemente de:

(1) halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -COOH, -SO₂NH₂, oxo, nitro y alcoxycarbonilo; y

(2) alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcanofilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, mono y di-(alquilo C₁-C₆)amino, alquilsulfonilo C₁-C₆, mono y di-(alquilo C₁-C₆) sulfonamido y mono y di-(alquilo C₁-C₆)aminocarbonilo; fenilo C₀-C₄ alquilo y alquilo C₀-C₄ (heterociclo de 4 a 7 miembros), cada uno de los cuales está sustituido con desde 0 hasta 4 sustituyentes secundarios elegidos independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, imino, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄.

Las siguientes definiciones se refieren a los diversos términos usados anteriormente y en toda la divulgación.

Los compuestos se describen generalmente en el presente documento usando nomenclatura convencional. Para compuestos que tienen centros asimétricos, debe entenderse que (a menos que se especifique de otro modo) se abarcan todos los isómeros ópticos y mezclas de los mismos. Además, pueden producirse compuestos con enlaces dobles carbono-carbono en formas Z y E, con todas las formas isoméricas de los compuestos que están incluyéndose en la presente invención a menos que se especifique lo contrario. Cuando existe un compuesto en diversas formas tautoméricas, un compuesto enumerado no se limita a un tautómero cualquiera específico, sino que se pretende que abarque todas las formas tautoméricas. Se describen determinados compuestos en el presente documento usando una fórmula general que incluye, variables (por ejemplo X, Ar.). A menos que se especifique lo contrario, cada variable dentro de una fórmula de este tipo se define independientemente de cualquier otra variable, y cualquier variable que se produce más de una vez en una fórmula se define independientemente en cada aparición.

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

El término "alquilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de alcano monovalente (hidrocarburo) derivado que contiene desde 1 hasta 12 átomos de carbono a menos que se defina de otro modo. Pueden sustituirse grupos alquilo en cualquier punto disponible de unión. Un grupo alquilo sustituido con otro grupo alquilo también se denomina "grupo alquilo ramificado". Los grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y similar. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen pero no se limitan a uno o más de los siguientes grupos: alquilo, arilo, halo (tal como F, Cl, Br, I), haloalquilo (tal como CCl₃ o CF₃), alcoxilo, alquiltio, hidroxilo, carboxilo (-COOH), alquiloalcoxycarbonilo (-C(O)R), alquiloalcoxiloxi (-OCOR), amino (-NH₂), carbamoilo (-NHCOOR- o -OCONHR-), urea (-NHCONHR-) o tiol (-SH). En algunas realizaciones preferidas de la presente invención, se sustituyen grupos alquilo con, por ejemplo, amino, heterocicloalquilo, tal como morfolino, piperazina, piperidina, acetidina, hidroxilo, metoxilo, o grupos heteroarilo tales como pirrolidino.

El término "cicloalquilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a anillos de hidrocarburo totalmente saturados y parcialmente insaturados de 3 a 9, preferiblemente de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y similares. Además, un cicloalquilo puede sustituirse. Un cicloalquilo sustituido se refiere a tales anillos que tienen uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alquino, nitro, ciano, oxo (=O), hidroxilo, alcoxilo, tioalquilo, -CO₂H, -C(=O)H, CO₂-alquilo, -C(-O)alquilo, ceto, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, NR'R", -C(=O)NR'R", -CO₂NR'R", -C(=O)NR'R", -NR'CO₂R", -NR'C(=O)R", -SO₂NR'R", y -NR'SO₂R", en los que cada uno de R' y R" se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, y cicloalquilo, o R' y R" forman juntos un heterociclo o anillo heteroarilo.

El término "alqueno" en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, y similar. Los grupos alqueno también pueden sustituirse en cualquier punto disponible de unión. Los sustituyentes a modo de ejemplo para grupos alqueno incluyen los enumerados anteriormente para grupos alquilo, y especialmente incluyen grupos cicloalquilo C₃ a C₇ tales como ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo, que pueden sustituirse adicionalmente con, por ejemplo, amino, oxo, hidroxilo, etc.

El término "alquino" se refiere a grupos alquino lineales o de cadena ramificada, que tienen uno o más enlaces

- 5 carbono-carbono insaturados, al menos uno de los cuales es un triple enlace. Los grupos alquinilo incluyen alquinilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₆ y grupos alquinilo C₂-C₄, que tienen desde 2 hasta 8, desde 2 hasta 6 o desde 2 hasta 4 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos ilustrativos del grupo alquinilo incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo y hexenilo. Los grupos alquinilo también pueden sustituirse en cualquier punto disponible de unión. Los sustituyentes a modo de ejemplo para grupos alquinilo incluyen los enumerados anteriormente para grupos alquilo tales como amino, alquilamino, etc. Los números en el subíndice tras el símbolo "C" definen el número de átomos de carbono que un grupo puede contener.
- 10 El término "alcoxilo" solo o como parte de otro grupo denota un grupo alquilo tal como se describió anteriormente unido a través de una unión de oxígeno (-O-). Los grupos alcoxilo preferidos tienen desde 1 hasta 8 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, n-pentiloxilo, isopentiloxilo, n-hexiloxilo, ciclohexiloxilo, n-heptiloxilo, n-octiloxilo y 2-etilhexiloxilo.
- 15 El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo tal como se describió anteriormente unido por medio de un puente de azufre. Grupos alcoxilo y alquiltio preferidos son aquellos en los que se une un grupo alquilo por medio del puente de heteroátomo. Los grupos alquiltio preferidos tienen desde 1 hasta 8 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, n-butiltio, y similares.
- 20 El término "oxo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo ceto (C=O). Un grupo oxo que es un sustituyente de un átomo de carbono no aromático da como resultado la conversión de -CH₂- en -C(=O)-.
- El término "alcoxicarbonilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota un grupo alcoxilo unido a través de un grupo carbonilo. Un radical alcoxicarbonilo se representa por la fórmula: -C(O)OR, en donde el grupo R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.
- 25 El término "alquilcarbonilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo unido a través de un grupo carbonilo o -C(O)R.
- El término "arilalquilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota un anillo aromático unido a través de un grupo alquilo (tal como bencilo) tal como se describió anteriormente.
- 30 El término "arilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, fenilo, fenilo sustituido y similar, así como grupos que se condensan, por ejemplo, naftilo, fenantrenilo y similar. Un grupo arilo contiene, por tanto, al menos un anillo que tiene al menos 6 átomos, estando presentes hasta cinco de tales anillos, que contiene hasta 20 átomos en el mismo, con dobles enlaces (resonantes) alternantes entre átomos de carbono adyacentes o heteroátomos adecuados. Los grupos arilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más grupos incluyendo, pero sin limitarse a halógeno tal como I, Br, F, o Cl; alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, alcoxilo, tal como metoxilo o etoxilo, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, alquiloalcoxicarbonilo, nitro, alquileniloxilo, trifluorometilo, amino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ciano, alquilo S(O)_m (m=O, 1, 2), o tiol.
- 35 El término "aromático" se refiere a una entidad molecular conjugada cíclicamente con una estabilidad, debido a deslocalización, significativamente mayor que la de una estructura hipotética localizada, tal como la estructura de Kekule.
- 40 El término "amino" en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a -NH₂. Un "amino" puede sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, alqueno, alquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo, carbonilo o carboxilo. Estos sustituyentes pueden sustituirse adicionalmente con un ácido carboxílico, cualquiera de los sustituyentes alquilo o arilo establecidos en el presente documento. En algunas realizaciones, los grupos amino se sustituyen con carboxilo o carbonilo para formar derivados de N-acilo o N-carbamoilo.
- 45 El término "alquilsulfonilo" se refiere a grupos de la fórmula (SO₂)-alquilo, en los que el átomo de azufre es el punto de unión. Preferiblemente, los grupos alquilsulfonilo incluyen grupos alquilsulfonilo C₁-C₆, que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Metilsulfonilo es un grupo alquilsulfonilo representativo.
- El término "heteroátomo" se refiere a cualquier átomo distinto de carbono, por ejemplo, N, O ó S.
- 50 El término "heteroarilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos monocíclicos de 5 ó 6 miembros aromáticos sustituidos y no sustituidos, grupos bicíclicos de 9 ó 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o desde uno hasta cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y que cada anillo tenga al menos un átomo de carbono.
- 55 Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener sólo átomos de carbono y

pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse en cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo de heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxilo, tioalquilo, -CO₂H, -C(=O)H, -CO₂-alquilo, -C(=O)alquilo, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxilo, feniltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, -NR'R", -C(=O)NR'R", -CO₂NR'R", -C(=O)NR'R", -NR'CO₂R", -NR'C(=O)R", -SO₂NR'R" y -NR'SO₂R", en los que cada uno de R' y R" se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, y cicloalquilo, o R' y R" forman juntos un heterociclo o anillo heteroarilo.

Los grupos heteroarilo a modo de ejemplo incluyen acridinilo, azopanilo, azocinilo, bencimidazolilo, bencimidazolinilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilcarbazolilo, benzotetrazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, tetrahidrofurano, dihidroisoquinolinilo, dihidrotetrahidrofuranilo, 1,4-dioxa-8-aza-espirodec-8-ilo, ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolilino, imidazolidinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizilino, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilo, piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridotiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tienilo, tiofenilo, tiomorfolinilo y variantes de los mismos en los que el átomo de azufre se oxida, triazinilo, xantenilo y cualquiera de los anteriores que se sustituyen con desde 1 hasta 4 sustituyentes tal como se describió anteriormente.

Preferiblemente los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, diazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, S isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Preferiblemente los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxaxolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizilino, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrololpiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares.

Preferiblemente los grupos heteroarilo tricíclicos incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

El término "heterociclo" o "heterocicloalquilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo cicloalquilo (no aromático) en el que uno de los átomos de carbono en el anillo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado de O, S o N. El "heterociclo" tiene desde 1 hasta 3 anillos condensados, colgantes o espiro, al menos uno de los cuales es un anillo heterocíclico (es decir, uno o más átomos de anillo son un heteroátomo, siendo los átomos de anillo restantes carbono). El anillo heterocíclico puede sustituirse opcionalmente lo que significa que el anillo heterocíclico puede sustituirse en una o más posiciones de anillo sustituibles mediante uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo (preferiblemente alquilo inferior), heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxilo (preferiblemente alcoxilo inferior), nitro, monoalquilamino (preferiblemente un alquilamino inferior), dialquilamino (preferiblemente un alquilamino), ciano, halo, haloalquilo (preferiblemente trifluorometilo), alcanolilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilamido (preferiblemente alquilamido inferior), alcoxialquilo (preferiblemente un alcoxilo inferior; alquilo inferior), alcoxycarbonilo (preferiblemente un alcoxycarbonilo inferior), alquilcarboniloxilo (preferiblemente un alquilcarboniloxilo inferior) y arilo (preferiblemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido por halo, alquilo inferior y grupos alcoxilo inferior. Un grupo heterocíclico puede unirse generalmente por medio de cualquier anillo o átomo sustituyente, siempre que resulte un compuesto estable. Grupos heterocíclicos unidos por N se unen por medio de un átomo de nitrógeno componente.

Normalmente, un anillo heterocíclico comprende 1-4 heteroátomos; dentro de determinadas realizaciones cada anillo heterocíclico tiene 1 o 2 heteroátomos por anillo. Cada anillo heterocíclico contiene generalmente desde 3 hasta 8 miembros de anillo (se enumeran anillos que tienen desde hasta 7 miembros de anillo en determinadas realizaciones), y heterociclos que comprenden anillos condensados, colgantes o espiro contienen normalmente desde 9 hasta 14 miembros de anillo que consiste en átomos de carbono y contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre.

Los ejemplos de "heterociclo" o "grupos heterocicloalquilo" incluyen piperazina, piperidina, morfolino, tiomorfolino, pirrolidino, imidazolidina y tiazolida.

El término "heterocíclico sustituido" se refiere, para tanto estructuras aromáticas como no aromáticas, a grupos

heterocíclicos que portan además uno o más sustituyentes descritos anteriormente.

El término “sustituyente,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto molecular que se une de manera covalente a un átomo dentro de una molécula de interés. Por ejemplo, un “sustituyente de anillo” puede ser un resto tal como un halógeno, grupo alquilo, grupo haloalquilo u otro grupo comentado en el presente documento que se une de manera covalente a un átomo (preferiblemente un átomo de carbono o de nitrógeno) que es un miembro de anillo.

El término “opcionalmente sustituido” significa que el grupo heteroarilo o heterociclilo puede sustituirse en una o más posiciones de anillo sustituibles mediante uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo (preferiblemente alquilo inferior), alcoxilo (preferiblemente alcoxilo inferior), nitro, monoalquilamino (preferiblemente con de uno a seis carbonos), dialquilamino (preferiblemente con de uno a seis carbonos), ciano, halo, haloalquilo (preferiblemente trifluorometilo), alcanofilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilamido (preferiblemente alquilamido inferior), alcoxialquilo (preferiblemente un alcoxilo inferior y alquilo inferior), alcoxicarbonilo (preferiblemente un alcoxicarbonilo inferior), alquilcarboniloxilo (preferiblemente un alquilcarboniloxilo inferior) y arilo (preferiblemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido por halo, alquilo inferior y grupos alcoxilo inferior.

Una raya (“-”) que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ se une a través del átomo de carbono.

El término agente “anticancerígeno” incluye cualquier agente conocido que es útil para el tratamiento del cáncer incluyendo, pero sin limitarse a, acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azatepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesin; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carcesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbacina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorrubicina; clorhidrato de doxorrubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; aceite etiodizado I 131; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina, fenretinida; floxurridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina, oro Au 198; hidroxurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta- I a; interferón gamma- I b; iroplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melerigestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol, nogalamicina; ormaplatino; oxisurán, paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; predenimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina, clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; roglitimida; safngol; clorhidrato de safingol; semustina, simtraceno; esparfosato sódico, esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; cloruro de estroncio Sr 89; sulofenur; talisomicina; taxano, taxoide; tecogolán sódico; tagafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprima; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; clorhidrato de topotecán; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeótido; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorrubicina.

El término “quinasa” se refiere a cualquier enzima que cataliza la adición de grupos fosfato a un residuo de proteína; por ejemplo, serina y treonina. Quinasas catalizan la adición de grupos fosfato a residuos de serina y treonina.

Los términos “quinasa Src,” “familia quinasa Src,” y “familia Src” se refieren a los homólogos o análogos relacionados que pertenecen a la familia de los mamíferos de quinasas Src, incluyendo, por ejemplo, quinasas c-Src, Fyn, Yes y Lyn y las quinasas restringidas hematopoyéticas Hck, Fgr, Lck y Blk.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto o composición farmacéutica que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro facultativo, por ejemplo, restablecimiento o mantenimiento de vasculostasis o prevención del compromiso o pérdida o vasculostasis; reducción de carga tumoral; reducción de morbilidad y/o mortalidad.

El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere al hecho de que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás componentes de la formulación y no perjudicial para el receptor de los mismos.

Los términos “administración de un compuesto” o “administrar un compuesto” se refieren al acto de proporcionar un compuesto de la invención o composición farmacéutica al sujeto que necesita tratamiento.

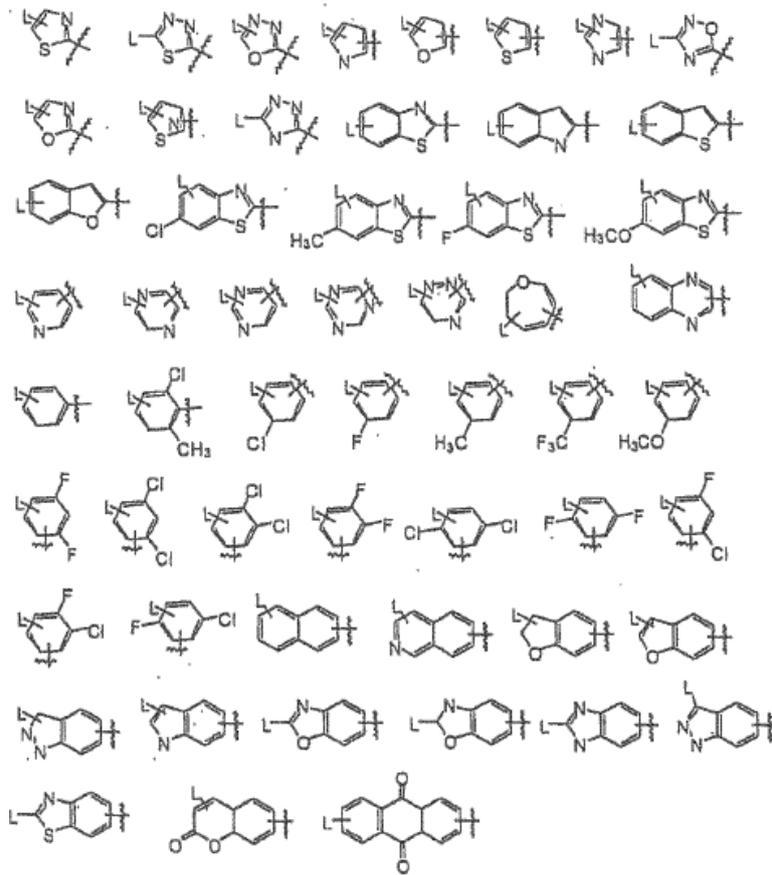
- 5 El término “protegido” significa que el grupo está en forma modificada para impedir reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido. Grupos protectores adecuados para los compuestos de la presente invención serán reconocidos a partir de la presente solicitud considerando el nivel de experiencia en la técnica, y con referencia a libros de texto convencionales, tales como Greene, T. W. *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York (1999).
- 10 El término “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto enumerado en el presente documento es una sal de ácido o base que es adecuada para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin toxicidad o carcinogenicidad excesiva, y preferiblemente sin irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación. Tales sales incluyen sales minerales y de ácido orgánico de residuos básicos tales como aminas, así como sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticas específicas incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos tales como ácido clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, málico, glicólico, fumárico, sulfúrico, sulfámico, sulfanílico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, bencenosulfónico, etanodisulfónico, 2-hidroxiethylsulfónico, nítrico, benzoico, 2-acetoxibenzoico, cítrico, tartárico, láctico esteárico, salicílico, glutámico, ascórbido, pamoico, succínico, fumárico, maleico, propiónico, hidroximaleico, yodhídrico, fenilacético, alcanico tales como ácido acético, HOOC-(CH₂)_n-COOH donde n es 0-4, y similares. De manera similar, cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Los expertos habituales en la técnica reconocerán además sales farmacéuticamente aceptables para los compuestos proporcionados en el presente documento. En general, una sal de ácido o base farmacéuticamente aceptable puede sintetizarse a partir de un compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante cualquier método químico convencional. Brevemente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefiere el uso de medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Será evidente que cada compuesto de fórmula I puede, pero no necesita, formularse como un hidrato, solvato o complejo no covalente. Además, las diversas formas cristalinas y polimórfos están dentro del alcance de la presente invención. También se proporcionan en el presente documento profármacos de los compuestos de fórmula I.
- 15
- 20
- 25
- 30

- El término de “profármaco” se refiere a un compuesto que puede no satisfacer totalmente los requisitos estructurales de los compuestos proporcionados en el presente documento, pero se modifica *in vivo*, tras la administración a un paciente, para producir un compuesto de fórmula I, u otra fórmula proporcionada en el presente documento. Por ejemplo, un profármaco puede ser un derivado acilado de un compuesto tal como se proporciona en el presente documento. Los profármacos incluyen compuestos en los que se unen grupos hidroxilo, amina o tiol a cualquier grupo que, cuando se administra a un sujeto mamífero, se escinde formando un grupo hidroxilo, amino o tiol libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de alcohol y grupos amina funcionales dentro de los compuestos proporcionados en el presente documento. Pueden prepararse profármacos de los compuestos proporcionados en el presente documento modificando grupos funcionales presentes en los compuestos de tal forma que las modificaciones se escinden *in vivo* para dar los compuestos originales.
- 35
- 40

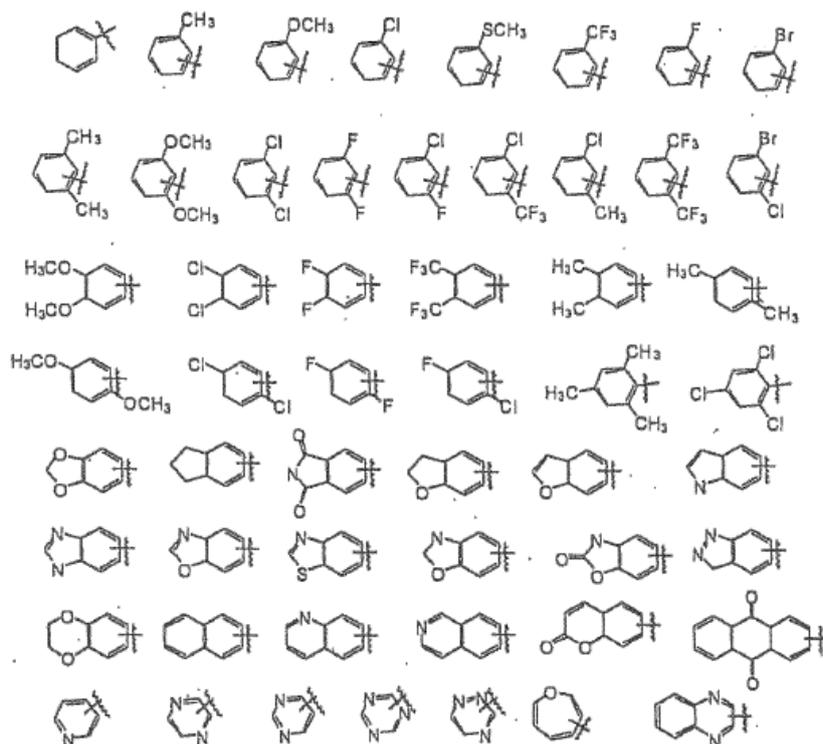
- Grupos que están “opcionalmente sustituidos” no están sustituidos o se sustituyen por otro distinto a hidrógeno en una o más posiciones disponibles. Tales sustituyentes opcionales incluyen, por ejemplo, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil éter C₂-C₆, alcanona C₃-C₆, alquiltio C₂-C₆, amino, mono o di-(alquilo C₁-C₆)amino, haloalquilo C₁-C₆, -COOH, -CONH₂, mono o di-(alquilo C₁-C₆)aminocarbonilo, -SO₂NH₂, y/o mono o di-(alquilo C₁-C₆)sulfonamida, así como grupos carbocíclicos y heterocíclicos.
- 45

- También se indica sustitución opcional mediante la frase “sustituido con desde 0 hasta X sustituyentes,” donde X es el número máximo de posibles sustituyentes. Determinados grupos opcionalmente sustituidos se sustituyen con desde 0 hasta 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados.
- 50

A continuación se enumeran grupos Ar₁ preferidos de fórmula I, en los que el sustituto puede ser los especificados tal como se definió en este caso o pueden ser uno o múltiples sustitutos tal como se definió anteriormente:



A continuación se enumeran grupos Ar₂ preferidos de fórmula I, en los que el sustituto puede ser los especificados tal como se definió en este caso o pueden ser uno o múltiples sustitutos tal como se definió anteriormente:

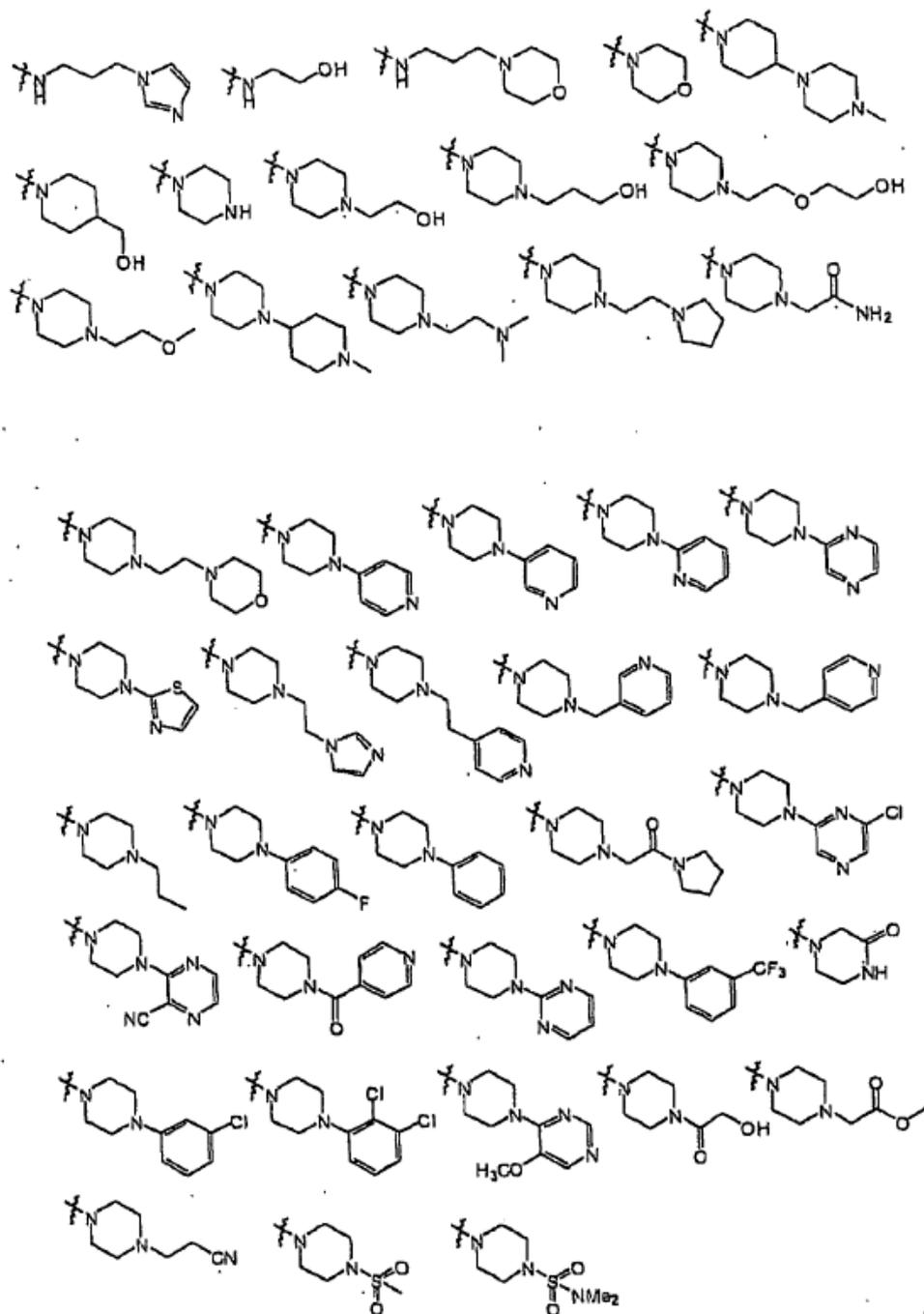


A continuación se enumeran grupos R₁ preferidos de fórmula I:

-CH₃, -CN, -CF₃, -CH₂CH₃, -Ph, -PhCl, -PhOMe,

L preferido se selecciona de O, CO, (CH₂)_m, m = 0-2, NR₁, CONR₁, NR₁CO, S, SO; SO₂, O(CH₂)_p, p=1-2, (CH₂)_qO, q = 1-2, cicloalquilo y heterocicloalquilo para unir Ar₁ y Ar₂.

A continuación se enumeran grupos R₂ preferidos de fórmula I:



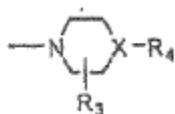
5

Se divulgan en el presente documento compuestos de fórmula (I) en la que

R₁ se selecciona de amino, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, mono y di-(alquilo C₁-C₆)amino, elquilsulfonilo C₁-C₆, mono y di-(alquilo C₁-C₆) sulfonamido y mono y di-(alquilo C₁-C₆)aminocarbonilo;

10 R₂ se selecciona de:

- (i) amino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino;
- (ii) alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆;
- (iii) heterocíclico, herteroarilo; y
- (iv) grupos de la fórmula:



5

en la que: X es CH, cuando R₄ es hidrógeno; o X-R₄ es O; o X es N cuando R₄ representa grupos.

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, oxo;

10 R₄ se elige de: (a) hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo o heteroarilo C₃-C₁₀, (alquilo C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alcanoiló C₂-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alcanoiloxilo C₂-C₆, mono y di-(cicloalquilo C₃-C₈)amino alquilo C₀-C₄, (heterociclo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₆, mono y di-(alquilo C₁-C₆) sulfonamido, y mono y di-(alquilo C₁-C₆)aminocarbonilo; cada uno de los cuales está sustituido con desde 0 hasta 4 sustituyentes elegidos independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, -COOH y oxo;

15 L se selecciona de O, CO, (CH₂)_m, m = 0-3, NR₁, CONR₁, NR₁CO, S, SO, SO₂, O(CH₂)_p, p=1-3, (CH₂)_qO, q = 1-3, cicloalquilo y heterocicloalquilo para unir Ar₁ y Ar₂.

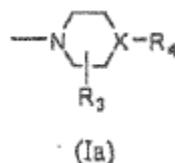
Ar₁ y Ar₂ son independientemente un heteroarilo o arilo, cada uno de los cuales está sustituido con desde 0 hasta 4 sustituyentes elegidos independientemente de:

- (1) halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -COOH, -SO₂NH₂, oxo, nitro y aminocarbonilo; y
- 20 (2) alquilo C₁-C₆, alcoxilo C-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ alcanoiló C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, mono y di-(alquilo C₁-C₆)amino, alquilsulfonilo C₁-C₆, mono y di-(alquilo C₁-C₆) sulfonamido y mono y di-(alquilo C₁-C₆)aminocarbonilo; fenilalquilo C₀-C₄ y (heterociclo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄, cada uno de los cuales está sustituido con desde 0 hasta 4 sustituyentes secundarios independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, imino, alquilo C₀-C₄, alcoxilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄.

Más preferiblemente, los compuestos de la invención pueden ser compuestos de fórmula (I) en la que

25 R₁ se selecciona de ciano, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo C₃-C₈;

R₂ se selecciona de un heterocíclico, herteroarilo o grupos de la fórmula (Ia):



en la que: X es CH, cuando R₄ es hidrógeno; X es N para otros grupos R₄.

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, oxo;

30 R₄ se elige de: arilo o heteroarilo C₃-C₁₀, (cicloalquilo C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, mono y di-(cicloalquilo C₃-C₈)aminoalquilo C₀-C₄, (heterociclo de 4 a 7 miembros) alquilo C₀-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₆, mono y di-(alquilo C₁-C₆) sulfonamida;

L se selecciona de O, CO, (CH₂)_m, m = 0-3, NR₁, CONR₁, NR₁CO, S, SO, SO₂, O(CH₂)_p, p=1-3, (CH₂)_qO, n = 1-3, cicloalquilo y heterocicloalquilo para unir Ar₁ y Ar₂.

35 Ar₁ y Ar₂ son independientemente un heteroarilo o arilo, cada uno de los cuales está sustituido con desde 0 hasta 4 sustituyentes elegidos independientemente de:

- (1) halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -COOH, -SO₂NH₂, oxo, nitro y aminocarbonilo; y
- (2) alquilo C₁-C₆, alcoxilo C-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ alcanoiló C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, mono y di-(alquilo C₁-C₆)amino, alquilsulfonilo C₁-C₆, mono y di-(alquilo C₁-C₆) sulfonamido y

mono y di-(alquilo C₁-C₆)aminocarbonilo; fenilaquilo C₀-C₄ y (heterociclo de 4 a 7 miembros) alquilo C₀-C₄, cada uno de los cuales está sustituido con desde 0 hasta 4 sustituyentes secundarios independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, imino, alquilo C₀-C₄, alcoxilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄.

5 Lo más preferiblemente R₄ es (CH₂)_nY, n es número entero de 0 a 4, Y se selecciona de morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o pirrolidinilo.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en la que Ar₁ es tioazolilo.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que Ar₁ es piridilo.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que Ar₁ es pirimidinilo.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que Ar₁ es pirazinilo.

10 Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que Ar₁ es imidazolilo.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que Ar₁ es benzotioazolilo.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que Ar₁ es benzo[1,2,4]triazinilo.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que Ar₁ es fenilo.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que Ar₂ es 2-metil-6-cloro-fenilo.

15 Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que Ar₂ es 2,6-diclorofenilo.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que Ar₂ es 2,6-dimetilfenilo.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que R₁ es metilo.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que R₁ es etilo.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto fórmula I en el que R₁ es triflorometilo.

20 Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula 1 en el que R₁ es CN.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que R₁ es fenilo.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que L es oxígeno.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que L es CO.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que L es NHCO.

25 Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que L es CONH.

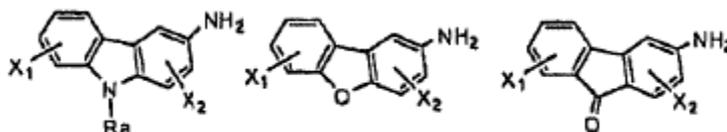
Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que L es NH.

Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que L es S.

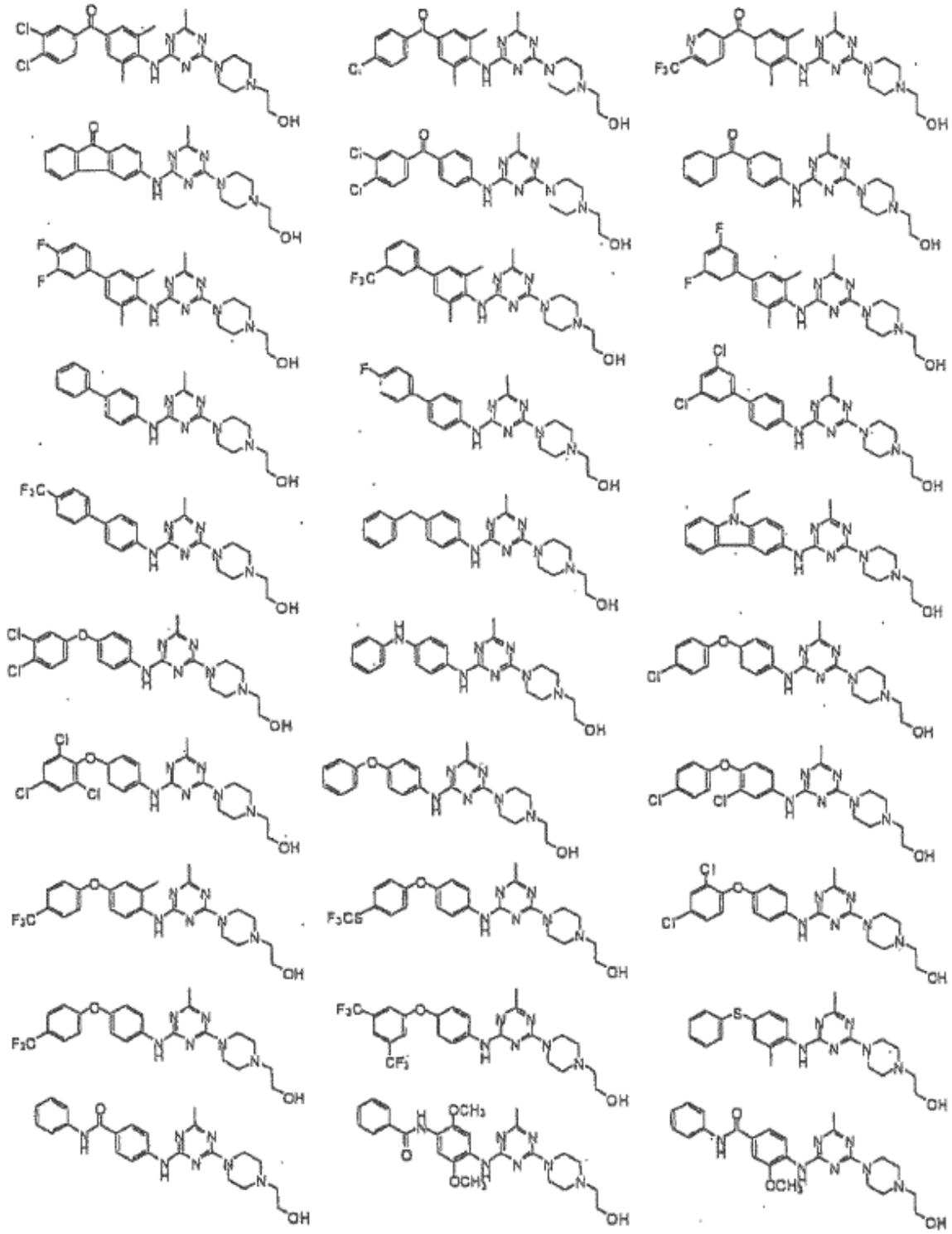
Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que L es SO.

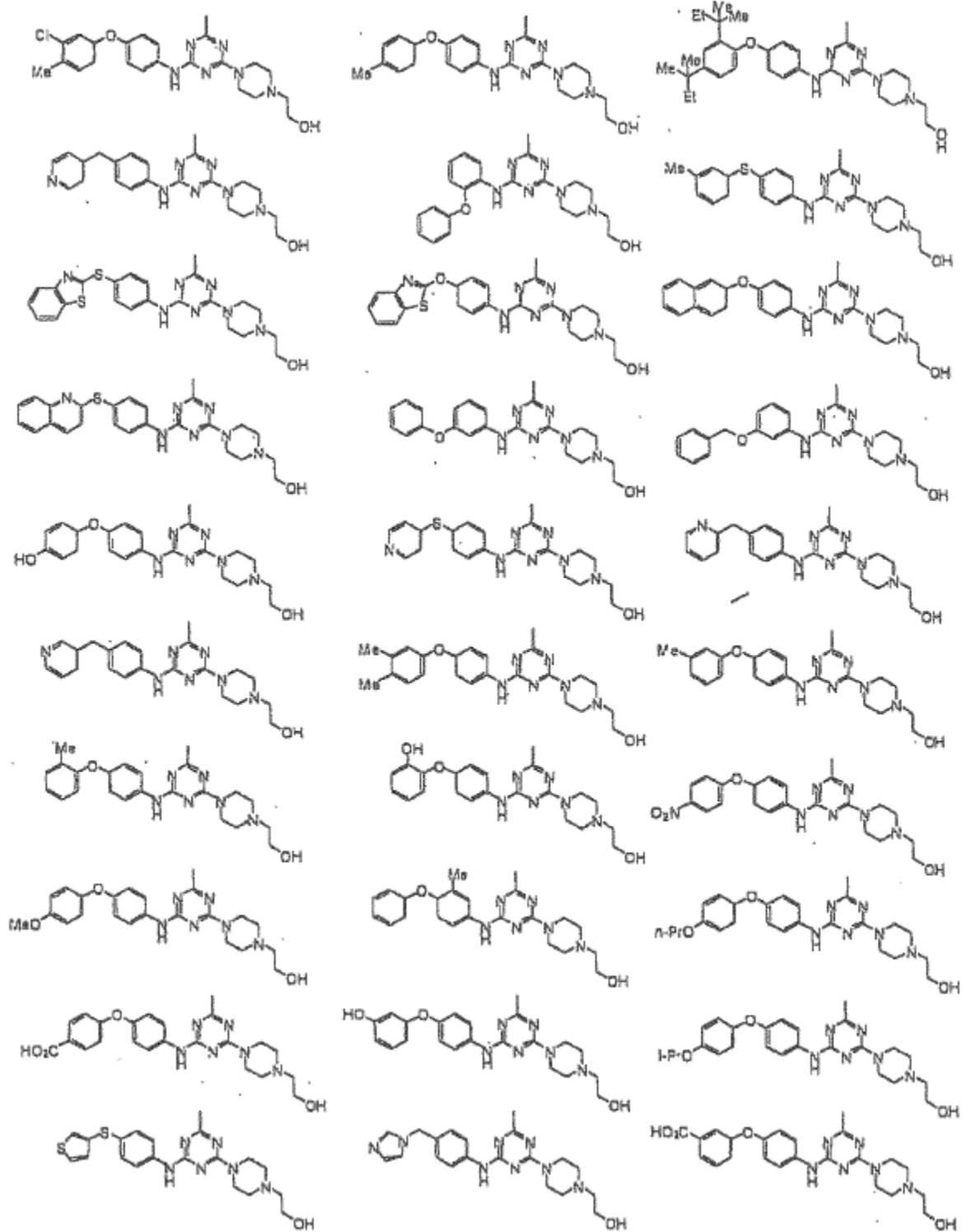
Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que L es SO₂.

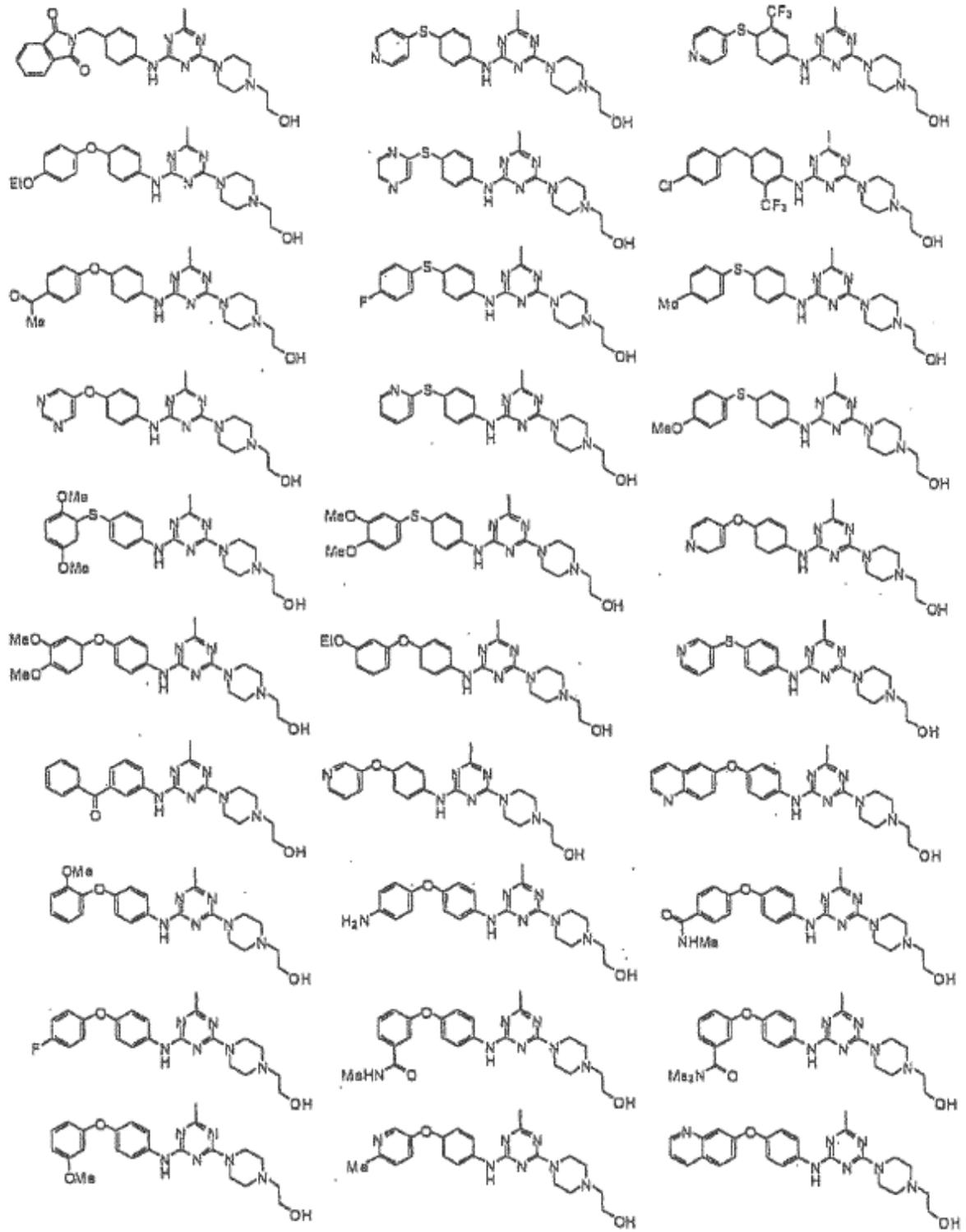
30 Se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I en el que Ar₂-L-Ar₁-NH₂ es:

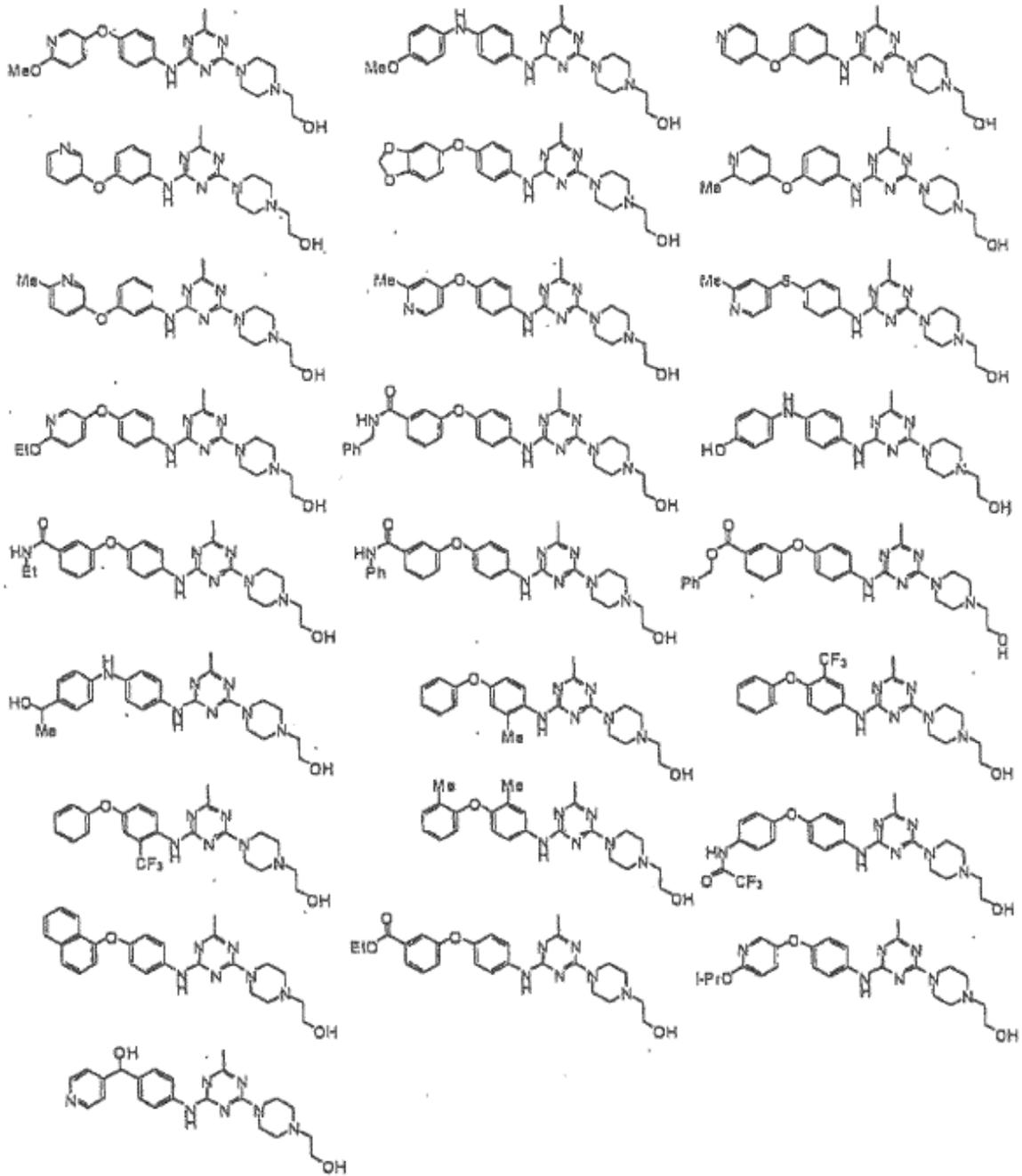


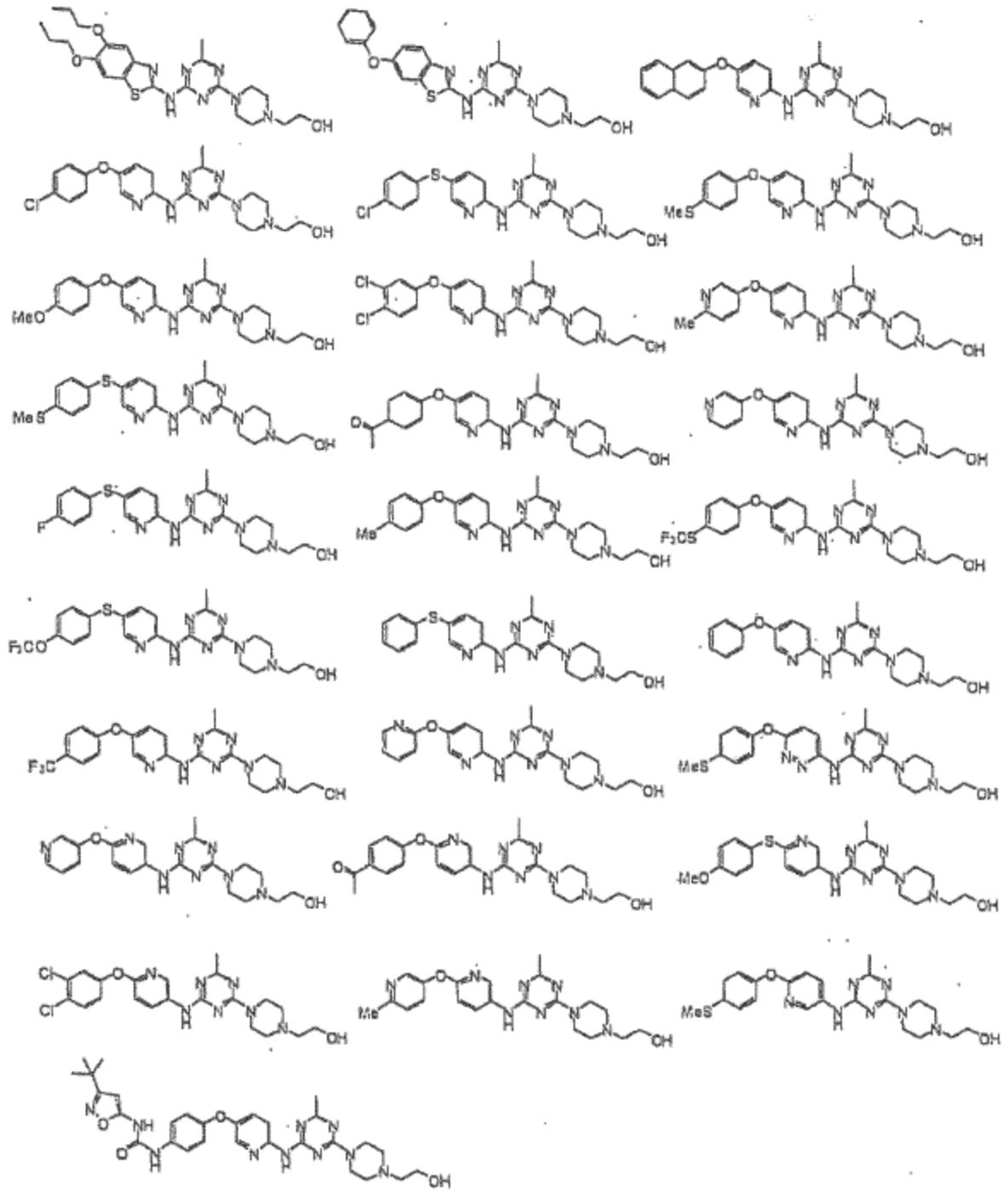
Los ejemplos de compuestos específicos de la presente invención son los compuestos definidos en lo siguiente:

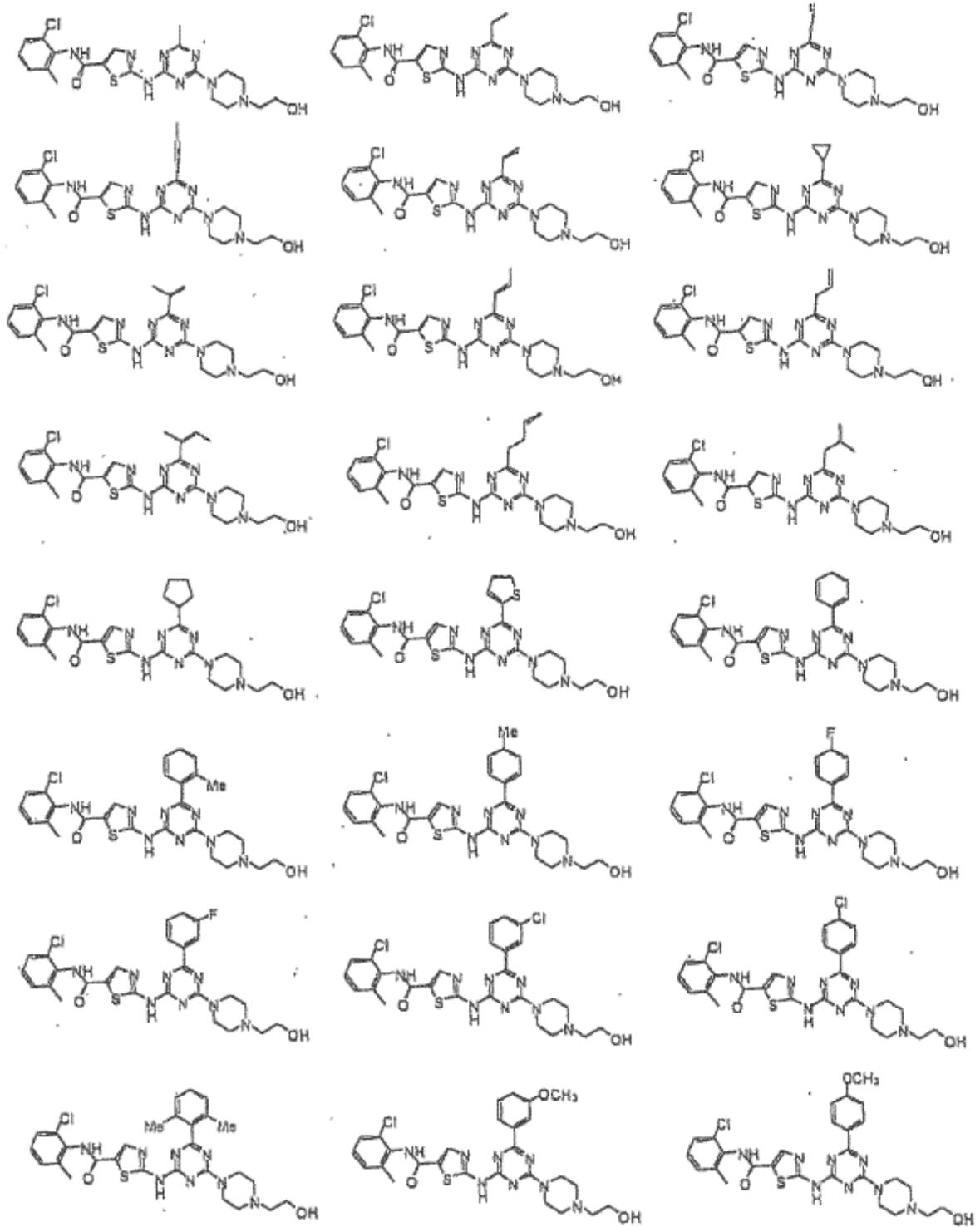


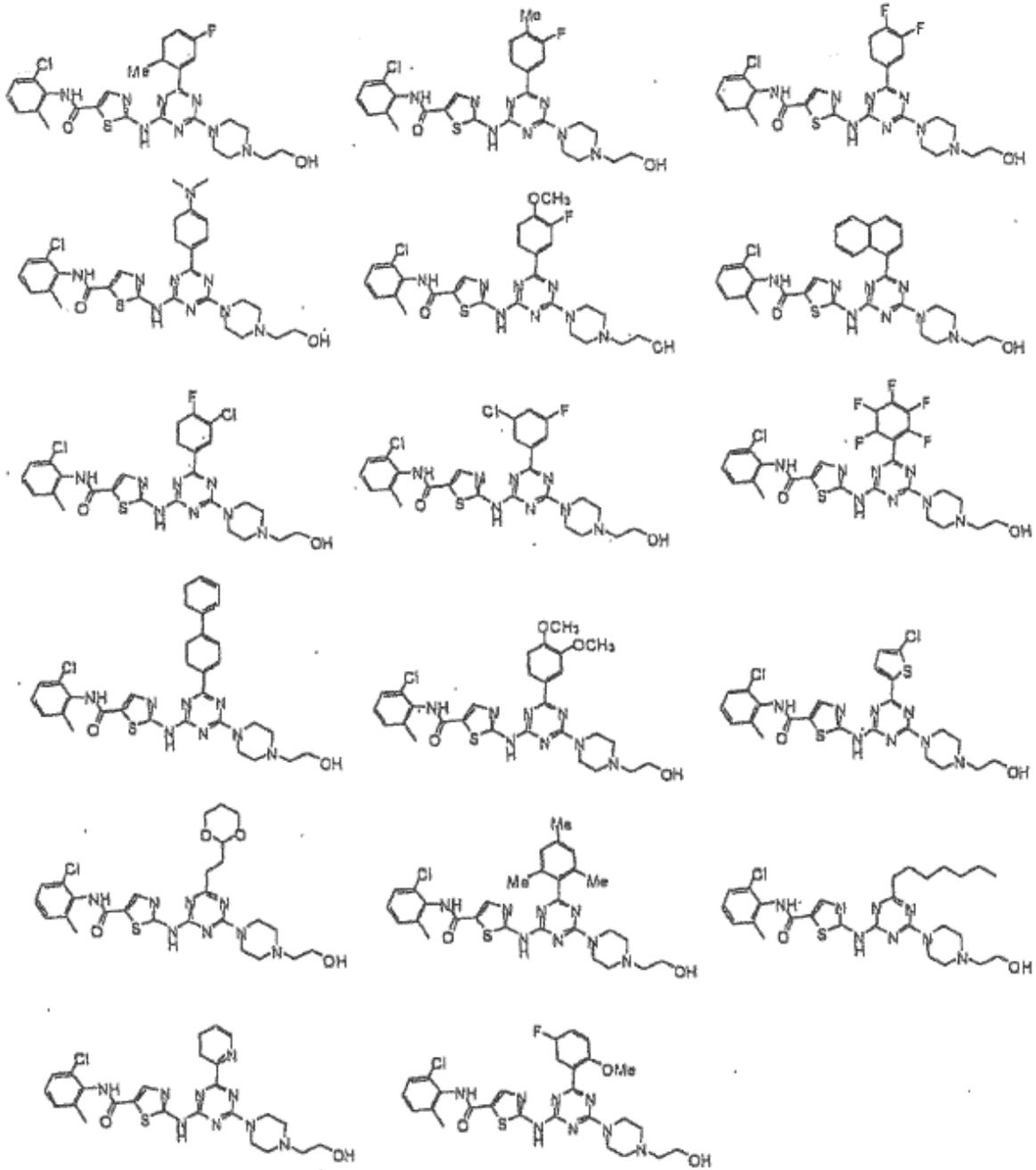


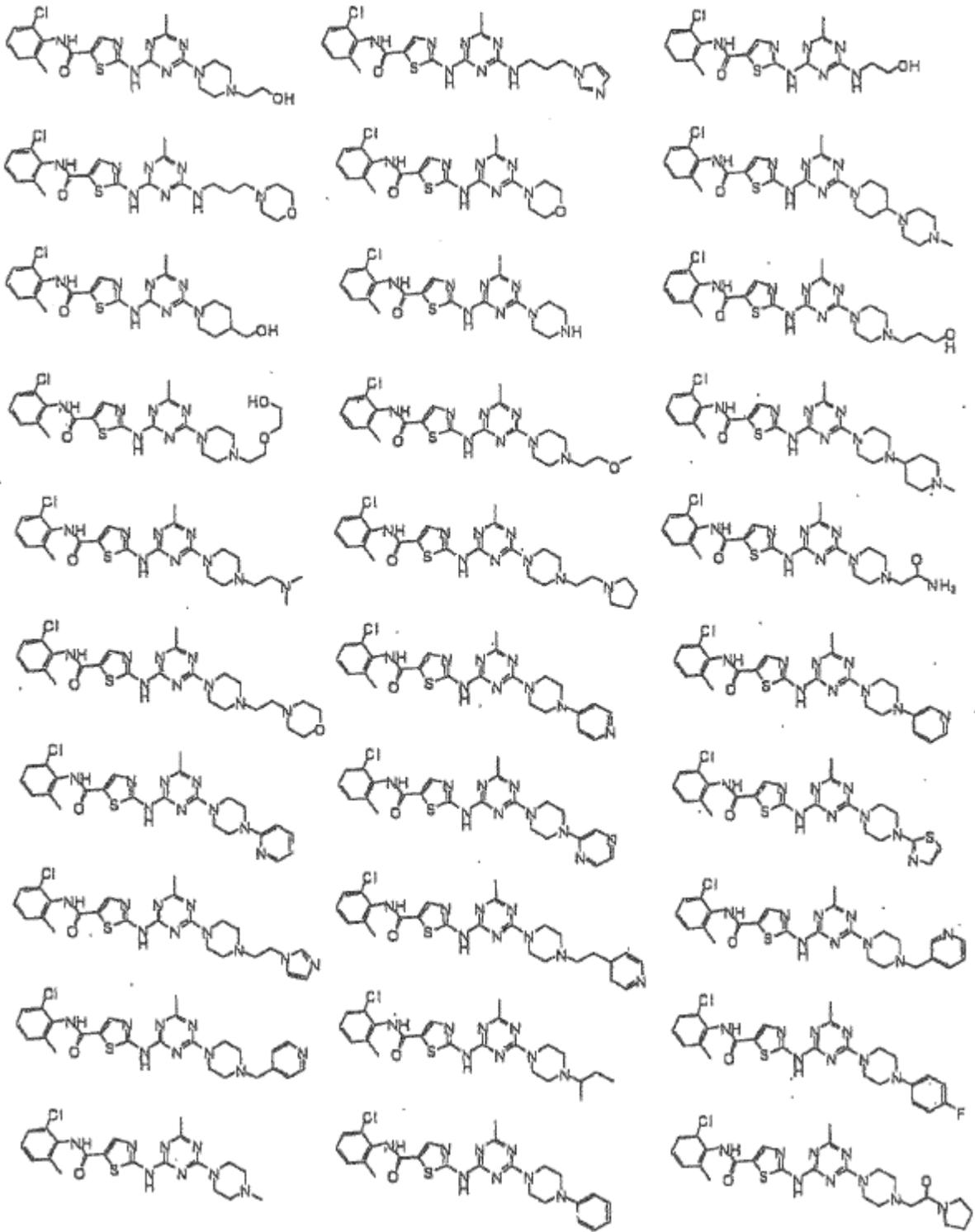


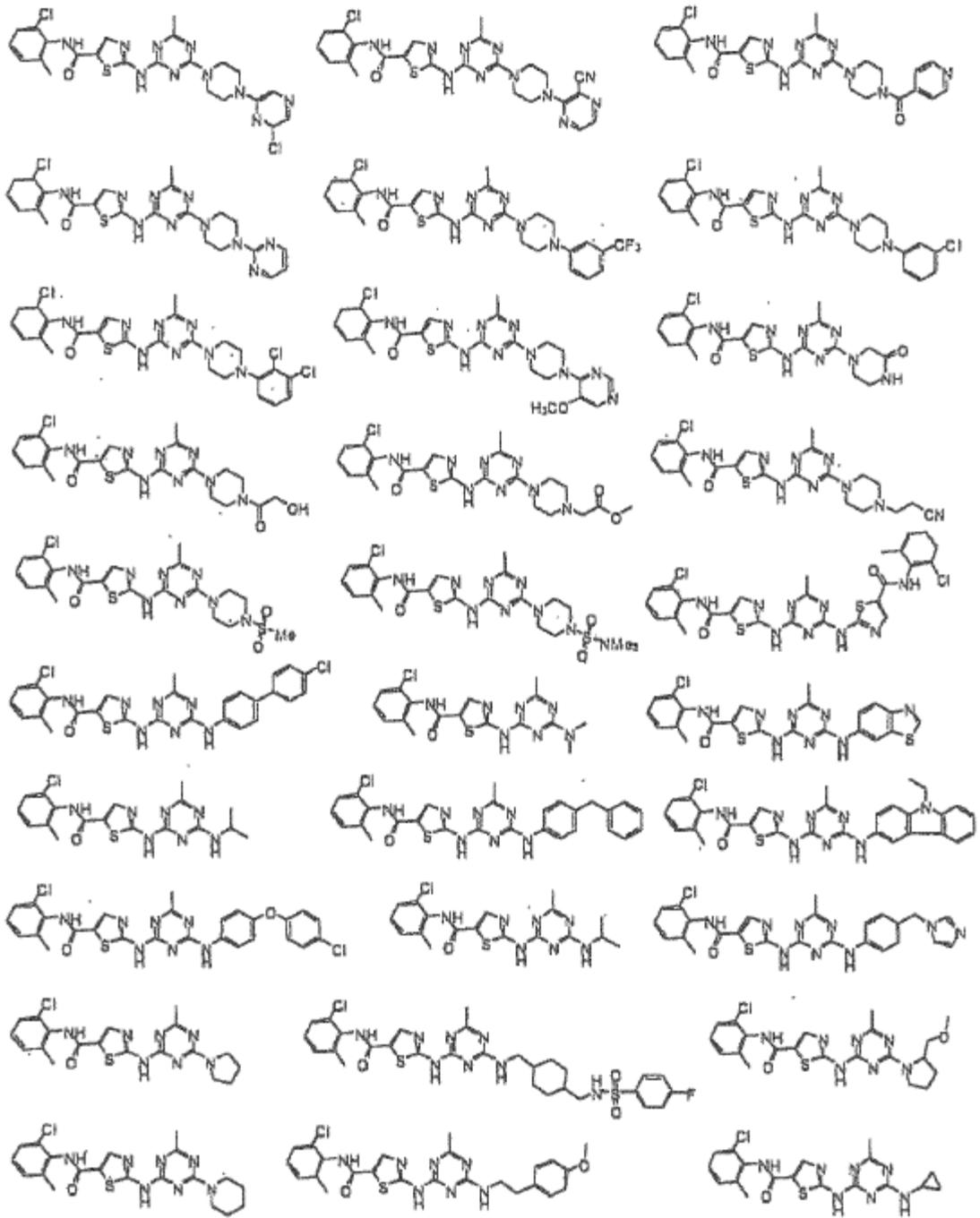


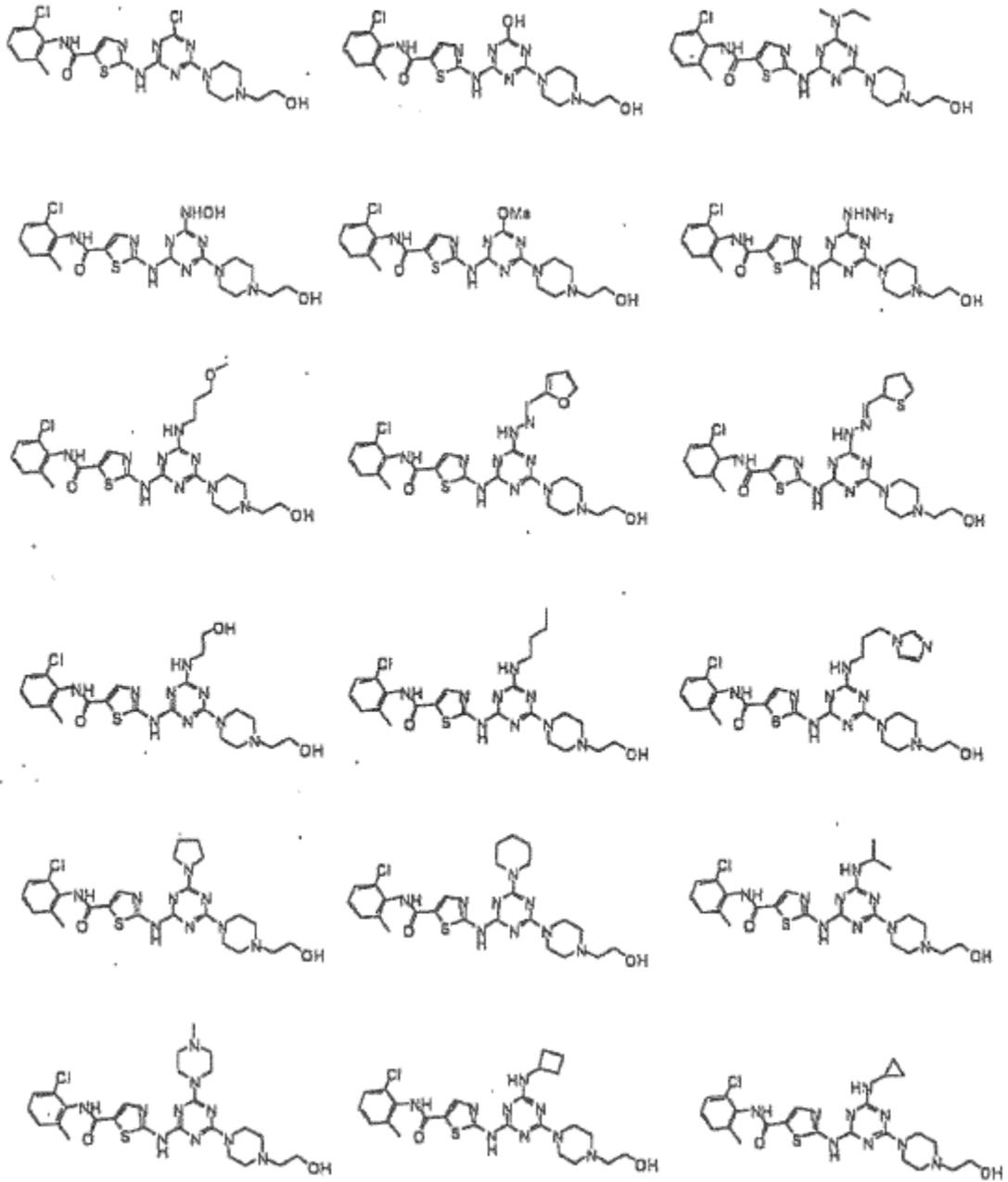


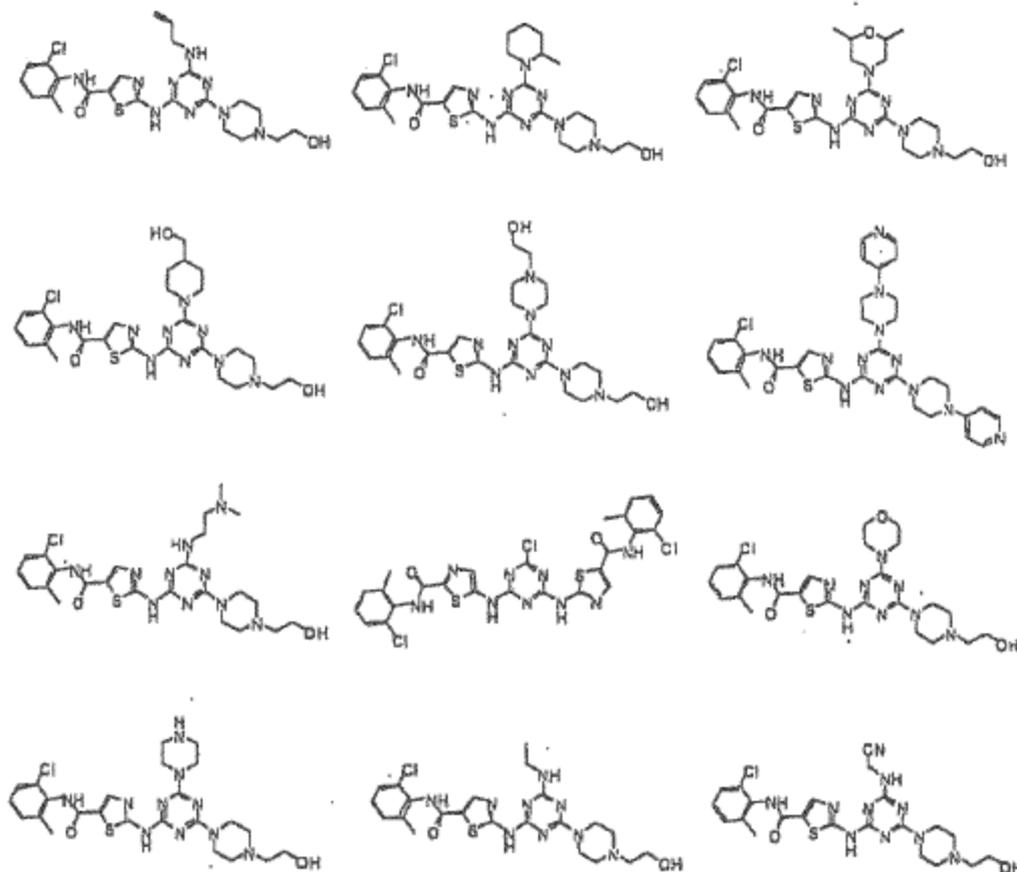












En otra realización, se proporciona un método de preparación de los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse generalmente usando cloruro cianúrico como material de partida. El compuesto (I) puede contener diversos estereoisómeros, isómeros geométricos, isómeros tautoméricos, y similares.

5 Todos los posibles isómeros y sus mezclas se incluyen en la presente invención, y la razón de mezclado no está particularmente limitada.

Los compuestos derivados de triazina de fórmula (I) en esta invención pueden prepararse mediante un procedimiento conocido en la técnica anterior. Los ejemplos podían encontrarse en la patente estadounidense n.º 2005250945A1; patente estadounidense n.º 20050227983A1; documento PCT WO 05/007646A1; documento PCT WO 05/007648A2; documento PCT WO 05/003103A2; documento PCT WO 05/011703 A1; y J. of Med. Chem. (2004), 47(19), 4649-4652. Están disponibles materiales de partida de proveedores tales como Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO), o pueden sintetizarse a partir de precursores comercialmente disponibles usando protocolos establecidos. A modo de ejemplo, puede usarse una ruta de síntesis similar a la mostrada en cualquiera de los siguientes esquemas, juntos con métodos de síntesis conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o variaciones de los mismos tal como aprecian los expertos en la técnica. Cada variable en los siguientes esquemas se refiere a cualquier grupo coherente con la descripción de los compuestos proporcionados en el presente documento.

10

15

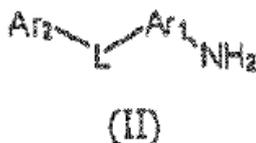
En los esquemas que siguen a continuación, el término "reducción" se refiere al procedimiento de reducir una funcionalidad nitro a una funcionalidad amino, o los procedimientos de transformación de una funcionalidad éster en un alcohol. La reducción de un grupo nitro puede llevarse a cabo en varias maneras bien conocidas por los expertos en la técnica de síntesis orgánica incluyendo, pero sin limitarse a, hidrogenación catalítica, reducción con SnCl₂ y reducción con bicloruro de titanio. La reducción de un grupo éster se realiza normalmente usando reactivos de hidruro metálico incluyendo, pero sin limitarse a, hidruro de diisobutil-aluminio (DIBAL), hidruro de litio aluminio (LAH) y borohidruro de sodio. Para una visión general de los métodos de reducción véase: Hudlicky, M. Reductions in Organic Chemistry, ACS Monograph 188, 1996. En los esquemas que siguen a continuación, el término "hidrolizar" se refiere a la reacción de un sustrato o reactivo con agua. Más específicamente, "hidrolizar" se refiere a la conversión de una funcionalidad éster o nitrito en un ácido carboxílico. Este procedimiento puede catalizarse mediante una variedad de ácidos o bases bien conocidos por los expertos en la técnica de síntesis orgánica.

20

25

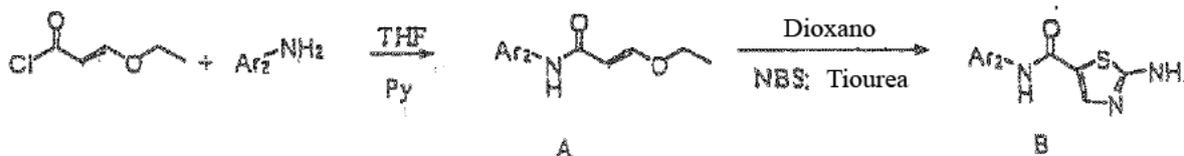
Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante el uso de procedimientos y reacciones químicas conocidos. Los siguientes métodos preparativos generales se presentan para ayudar a un experto en la técnica en la síntesis de los inhibidores, presentándose ejemplos más detallados en la sección experimental que describe los ejemplos de trabajo.

- 5 Se definen aminas heterocíclicas en la fórmula II, en la que Ar1 es heteroarilo. Algunas de las aminas heterocíclicas están disponibles comercialmente, otras pueden prepararse mediante un procedimiento conocido en la técnica anterior (por ejemplo, patente estadounidense 2006/0004067 A1; J. Med. Chem. 2004, 47, 6658-6661; patente mundial n.º WO 99/32106; Katritzky, *et al.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Pergamon Press: Oxford, RU, marzo de 1984. Advanced Organic Chemistry, 3ª ed.; John Wiley: Nueva York, 1985).



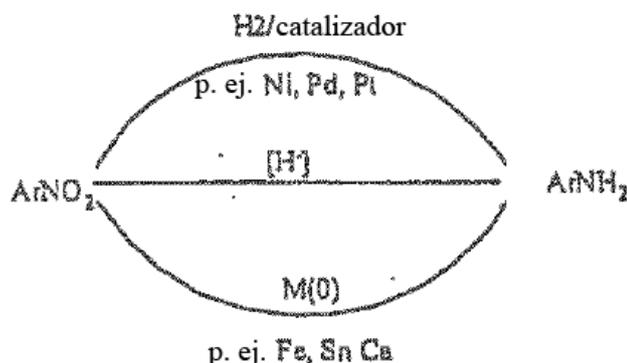
- 10 Por ejemplo, está disponible 2-amino-N-(arilo sustituido) tiazol-5-carboxamida (B) mediante la reacción de tiourea con una fenil-3-etoxiacrilamida (A) sustituida en presencia de NBS, tal como se ilustra en el esquema 1. El compuesto B, a su vez, puede elaborarse a partir de la reacción de cloruro de 3-etoxiacrililoilo con una anilina sustituida Ar₂-NH₂

Esquema 1



- 15 Pueden generarse anilinas sustituidas usando métodos convencionales (March, J., Advanced Organic Chemistry, 4ª ed., John Wiley, Nueva York (1992); Larock, R., Comprehensive Organic Transformations; John Wiley, Nueva York (1999); documento PCT WO 99/32106). Tal como se muestra en el esquema 2, se sintetizan comúnmente arilaminas mediante reducción de nitroarilos usando un catalizador de metal, tal como Ni; Pd, o Pt, y H₂ o un agente de transferencia de hidruros, tal como formiato, ciclohexadieno, o un borohidruro. También pueden reducirse directamente nitroarilos usando una fuente de hidruro fuerte, tal como LiAlH₄, o usando un metal de valencia cero, tal como Fe, Sr o Ca, a menudo en medios ácidos. Existen muchos métodos para la síntesis de nitroarilos.

Esquema 2



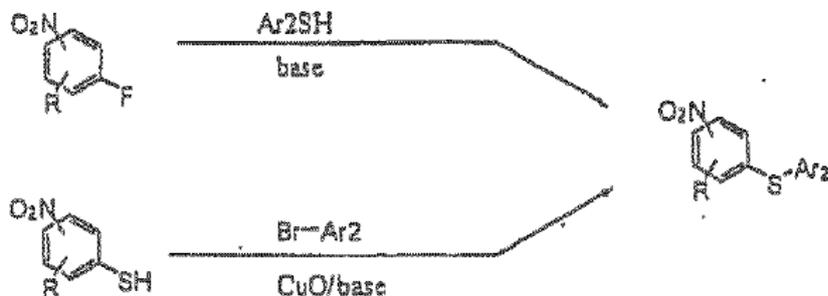
- 25 Se forman comúnmente nitroarilos mediante nitración aromática electrofílica usando HNO₃, o una fuente de NO₂⁺ alternativa. Pueden elaborarse adicionalmente nitroarilos antes de la reducción.



Por tanto, nitroarilos sustituidos con grupos salientes potenciales (por ejemplo, F, Cl, Br, etc.) pueden experimentar

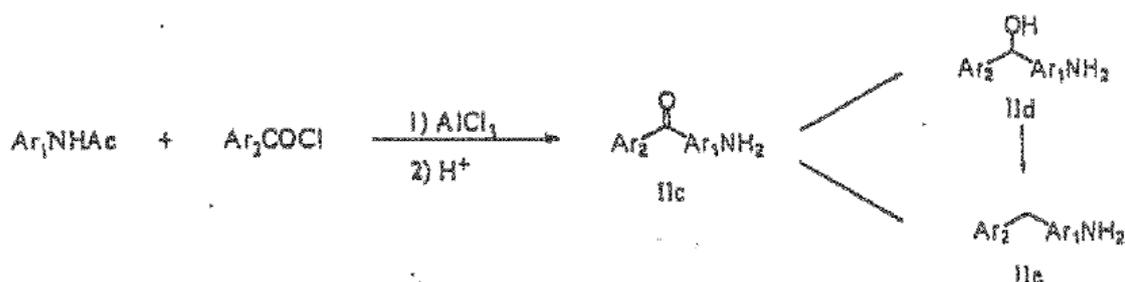
reacciones de sustitución en tratamiento con nucleófilos, tales como tiolato (ejemplificado en el esquema 3) o fenóxido. Los nitroarilos también pueden experimentar reacciones de acoplamiento de tipo Ullman (esquema 3).

Esquema 3

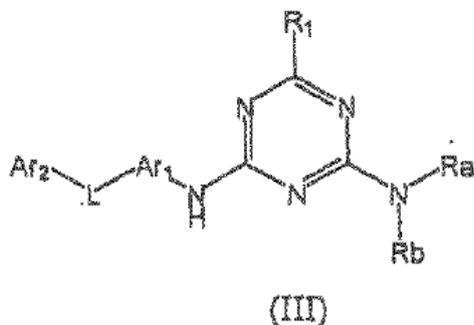


5 El esquema 4 ilustró uno de los métodos para preparar esas anilinas como en la fórmula II, donde L es carbonilo. Estas anilinas están fácilmente disponibles a partir de reacciones de una anilina con un cloruro de arilcarbonilo sustituido. Se prefiere protección del amino con acetilo, que puede eliminarse fácilmente después de la reacción de Friedel-Crafts. Estas anilinas unidas a carbonilo pueden convertirse además en anilinas unidas a metileno o hidroximetileno mediante reducción apropiada.

10 Esquema 4



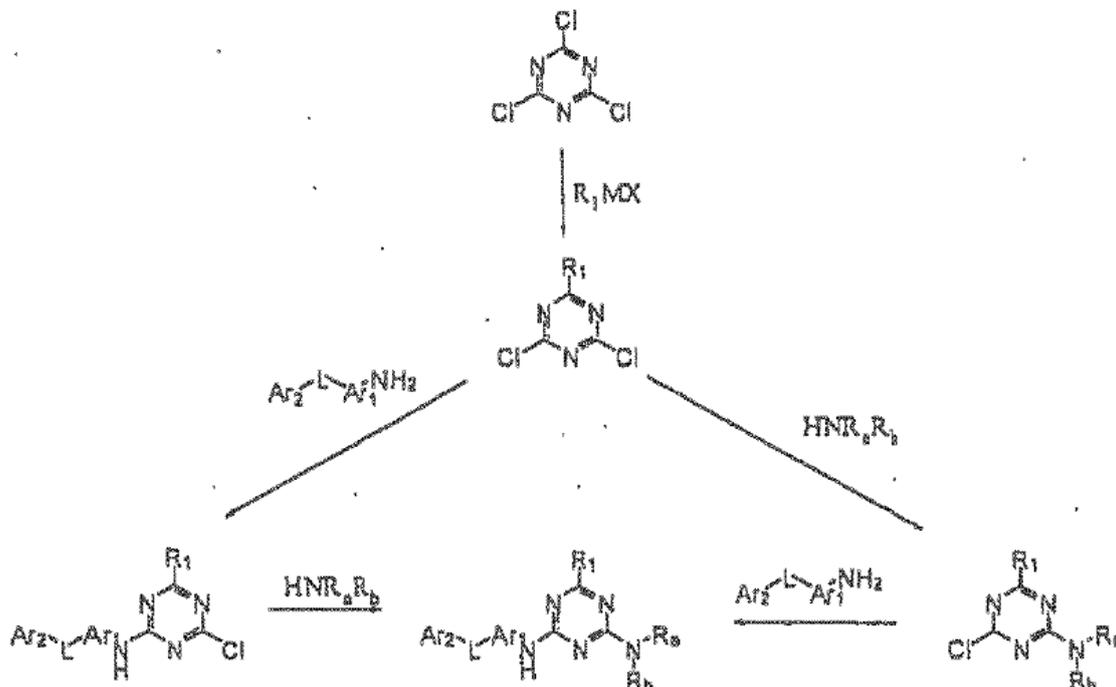
15 La preparación de compuestos en la fórmula (III) de esta invención puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, J. Med. Chem. 1996, 39, 4354-4357; J. Med. Chem. 2004, 47, 600-611; J. Med. Chem. 2004, 47, 6283-6291; J. Med. Chem. 2005, 48, 1717-1720; J. Med. Chem. 2005, 48, 5570-5579, patente estadounidense n.º 6340683 B1),



en la que R₁, es alilo o arilo, R_aR_b, son alquilo sustituido, arilo, u otros sustituyentes; Ar₁, L y Ar₂ se definen como en la fórmula (I).

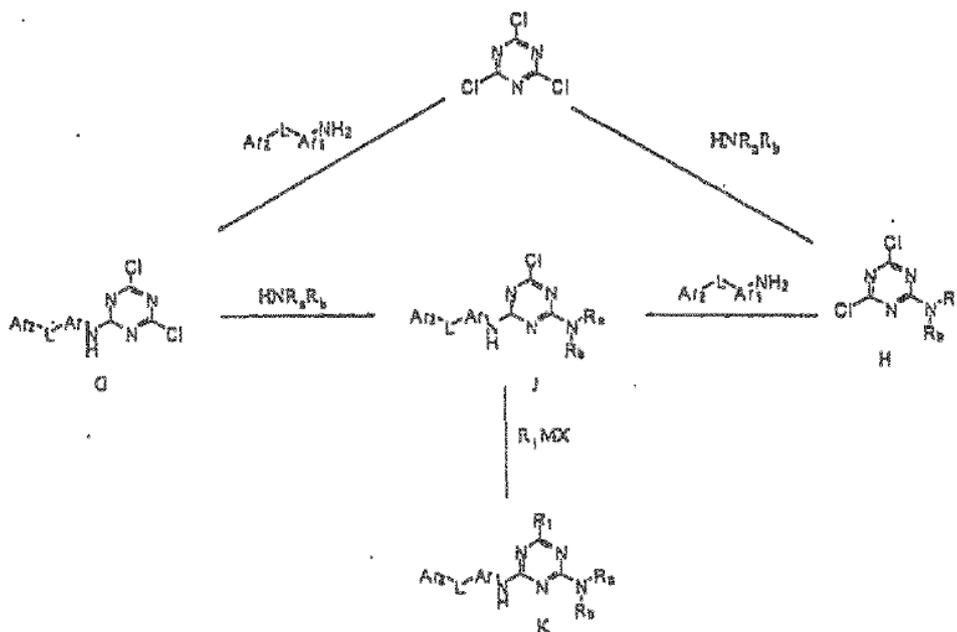
20 Tal como se muestra en el esquema 4, pueden formarse derivados de triazina a partir de la reacción de una dicloro-triazina sustituida con 6-alquilo o arilo con una arilamina (Ar₂-L-Ar₁-NH₂), seguido por reacción con una amina sustituida (HNR_aR_b). La dicloro-triazina sustituida con 6-alquilo o arilo puede sintetizarse mediante los métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, J. Med. Chem. 1999, 42, 805-818 y J. Med. Chem. 2004, 47, 600-611). Alternativamente, la reacción de cloruro cianúrico con reactivo de Grignard puede producir generalmente 2,4-dicloro-R₁-1,3,5-triazina en alto rendimiento. También pueden generarse derivados de triazina a partir de la reacción de una
25 amina sustituida (HNR_aR_b), seguido por reacción con una arilamina (Ar₂-L-Ar₁-NH₂).

Esquema 4



5 Tal como se muestra en el esquema 5, el derivado de triazina también puede sintetizarse mediante la reacción de cloruro cianúrico con una secuencia de dos aminas diferentes para dar 6-cloro-1,3,5-triazinas 2,4-disustituidas. El desplazamiento del último cloro por amina, hidrazina, hidroxilo u otro grupo nucleofílico puede lograrse aumentando la temperatura, dando las 1,3,5-triazinas trisustituidas.

Esquema 5



10 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente inerte. No hay restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que va a emplearse, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano, ligroína y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburos aromáticos y alifáticos, tales como cloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno

y los diclorobencenos; ésteres, tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dimetil éter de dietilenglicol; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, isoforona y ciclohexanona; compuestos nitro, que pueden ser nitroalcanos o nitroaranos, tales como nitroetano y nitrobenzeno; nitrilos, tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; amidas, que pueden ser amidas de ácido graso, tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano.

La reacción puede tener lugar a lo largo de un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. En general, se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de desde -50°C hasta 100°C.

La presente invención proporciona composiciones de materia que son formulaciones de uno o más fármacos activos y un portador farmacéuticamente aceptable. En este respecto, la invención proporciona una composición para la administración a un sujeto mamífero, que puede incluir un compuesto de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales de ácido adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tasilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son por sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como productos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio y potasio), de metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y N+(alquilo C1-4)4. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contiene nitrógeno de los compuestos dados a conocer en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles o dispensables en agua o aceite mediante tal cuaternización.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol de inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o por medio de un reservorio implantado. El término "parenteral" tal como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, chicles, suspensiones o disoluciones acuosas.

Las composiciones orales pueden contener componentes adicionales tales como: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, almidón de maíz y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; y un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina o agente saborizante tal como menta piperita, salicilato de metilo, o sabor a naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener adicionalmente un portador líquido tal como un aceite graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, tal como, por ejemplo, un recubrimiento. Por tanto, pueden recubrirse comprimidos o pastillas con azúcar, goma laca u otros agentes de recubrimiento entérico. Un jarabe puede contener, además de los componentes activos, sacarosa como agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y sabores. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deben ser puros y no tóxicos desde el punto de vista farmacéutico o veterinario en las cantidades usadas.

Para los fines de administración terapéutica parenteral, el principio activo puede incorporarse en una disolución o suspensión. Las disoluciones o suspensiones también pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijados, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones estériles, dispersiones, emulsiones y

polvos estériles. La forma final debe ser estable en condiciones de fabricación y almacenamiento. Además, la forma farmacéutica final debe protegerse frente a la contaminación y debe, por tanto, poder inhibir el crecimiento de microorganismos tales como bacterias u hongos. Puede administrarse una única dosis intravenosa o intraperitoneal. Alternativamente, puede usarse una infusión lenta a largo plazo o múltiples infusiones diarias a corto plazo, que duran normalmente entre 1 y 8 días. También puede usarse dosificación en días alternos o dosificación una vez cada varios días.

Pueden prepararse disoluciones inyectables y estériles incorporando un compuesto en la cantidad requerida en uno o más disolventes apropiados a los que pueden añadirse otros componentes, enumerados anteriormente o conocidos por los expertos en la técnica, según se requiera. Pueden prepararse disoluciones inyectables y estériles incorporando el compuesto en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros diversos componentes según se requiera. A continuación pueden seguir procedimientos de esterilización, tales como filtración. Normalmente, se elaboran dispersiones incorporando el compuesto en un vehículo estéril que también contiene el medio de dispersión y los otros componentes requeridos tal como se indicó anteriormente. En el caso de un polvo estéril, los métodos preferidos incluyen secado a vacío o secado por congelación al que se añade cualquier componente requerido.

Los portadores farmacéuticos incluyen agua estéril; solución salina, dextrosa; dextrosa en agua o solución salina; productos de condensación de aceite de ricino y óxido de etileno combinando de aproximadamente 30 a aproximadamente 35 moles de óxido de etileno por mol de aceite de ricino; ácido líquido; alcanoles inferiores; aceites tales como aceite de maíz; aceite de cacahuete, aceite de sésamo y similares, con emulsionantes tales como mono o diglicérido de un ácido graso, o un fosfátido, por ejemplo, lecitina, y similares; glicoles; polialquilenglicoles; medios acuosos en presencia de un agente de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio; alginato de sodio; poli(vinilpirrolidona); y similares, solo , o con agentes de dispersión adecuados tales como lecitina; estearato de polioxietileno; y similares. El portador también puede contener adyuvantes tales como agentes que conservan la estabilización, humectantes, emulsionantes y similares junto con el potenciador de la penetración. En todos los casos, la forma final, tal como se indicó, debe ser estéril y debe también poder pasar a través de un dispositivo de inyección tal como una aguja hueca. La viscosidad adecuada puede lograrse y mantenerse mediante la elección adecuada de disolventes o excipientes. Además, puede usarse el uso de recubrimientos moleculares o particulados tales como lecitina, la selección adecuada de tamaño de partícula en dispersiones, o el uso de materiales con propiedades tensoactivas.

Según la invención, se proporcionan composiciones que contienen derivados de triazina y métodos útiles para la administración *in vivo* de derivados de triazina en forma de nanopartículas, que son adecuados para cualquiera de las vías de administración mencionadas anteriormente.

Las patentes estadounidenses n.ºs 5.916.596, 6.506.405 y 6.537.579 enseñan la preparación de nanopartículas a partir de los polímeros biocompatibles, tales como albúmina. Por tanto, según la presente invención, se proporcionan métodos para la formación de nanopartículas de la presente invención mediante una técnica de evaporación de disolvente de una emulsión de aceite en agua preparada en condiciones de fuerzas de cizalladura altas (por ejemplo, sonicación, homogeneización a alta presión, o similares).

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tubo intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tubo intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase lo anterior) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsificante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ceras de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse como suspensiones

micronizadas en solución salina estéril con pH ajustado isotónica, o, preferiblemente, como disoluciones en solución salina estéril con pH ajustado isotónica, o bien con o bien sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como petrolato.

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

10 Lo más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral.

Según la invención, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar enfermedades asociadas con proliferación o hiperproliferación celular, tales como cánceres que incluyen pero no se limitan a tumores de la cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral, orofaringe, laringe, hipofaringe, glándulas salivares, y paragangliomas. Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar cánceres del hígado y el árbol biliar (particularmente carcinoma hepatocelular), cánceres intestinales, particularmente cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células pequeñas y células no pequeñas, cáncer de mama, sarcomas (incluyendo fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, rhabdomyosarcoma embrionario, leiomyosarcoma, neurofibrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma sinovial, liposarcoma, y sarcoma alveolar de partes blandas), neoplasias del sistema nervioso central (particularmente cáncer cerebral), y linfomas (incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma linfoplasmocitoide, linfoma folicular, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas, linfoma de células del manto, linfoma de células grandes de linaje B, linfoma de Burkitt y linfoma de células grandes anaplásicas de células T).

Los compuestos para su uso según la presente invención, o bien cuando se administran solos o bien en combinación con otros agentes (por ejemplo, agentes quimioterápicos o agentes terapéuticos de proteínas descritos a continuación) son también útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo pero sin limitarse a, por ejemplo: accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, miocarditis, enfermedad isquémica del corazón, arteriopatía coronaria, choque cardiogénico, choque vascular, hipertensión pulmonar, edema pulmonar (incluyendo edema pulmonar cardiogénico), derrames pleurales, artritis reumatoide, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa y retinopatías, incluyendo retinopatía diabética y retinopatía del prematuro, enfermedades inflamatorias, restenosis, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto o aguda (ARDS), lupus, fuga vascular, protección de lesión isquémica o reperfusión tal como lesión isquémica o de reperfusión sufrida durante trasplante de órgano, inducción de tolerancia al trasplante; lesión isquémica o de reperfusión tras angioplastia; artritis (tal como artritis reumatoide, artritis psoriática o osteoartritis); esclerosis múltiple; enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; lupus (lupus eritematoso sistémico); enfermedades de injerto contra huésped; enfermedades de hipersensibilidad mediadas por células T, incluyendo hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad de tipo retardada y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca); diabetes tipo 1; psoriasis; dermatitis de contacto (incluyendo la debida a hiedra venenosa); tiroiditis de Hashimoto; síndrome de Sjogren; hipertiroidismo autoinmunitario, tal como enfermedad de Graves; enfermedad de Addison (enfermedad autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales); enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario); alopecia autoinmunitaria; anemia perniciosa; vitiligo; hipopituitarismo autoinmunitario; síndrome de Guillain-Barre; otras enfermedades autoinmunitarias; cánceres, incluyendo aquellos en los que se activan o se sobreexpresan quinasas tales como quinasas de la familia Src, tales como carcinoma de colon y timoma, o cánceres en los que la actividad quinasa facilita el crecimiento o supervivencia tumoral; glomerulonefritis, enfermedad del suero; urticaria; enfermedades alérgicas tales como alergias respiratorias (asma, fiebre del heno, rinitis alérgica) o alergias cutáneas; micosis fungoide; respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome de dificultad respiratoria del adulto o aguda y lesión isquémica por reperfusión); dermatomiositis; alopecia areata; dermatitis actínica crónica; eccema; enfermedad de Behcet; pustulosis palmoplantar; pioderma gangrenoso; síndrome de Sezary; dermatitis atópica; esclerosis sistémica; esclerodermia; isquemia de extremidades periférica y enfermedad de extremidades isquémica; osteopatía tal como osteoporosis, osteomalacia, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget y osteodistrofia renal; síndromes de fuga vascular, incluyendo síndromes de fuga vascular inducidos por quimioterapias o inmunomoduladores tales como IL-2; lesión o traumatismo de la médula espinal y cerebro; glaucoma; enfermedades retinianas, incluyendo degeneración macular; enfermedad vitreoretiniana; pancreatitis; trastornos vasculares, incluyendo vasculitis, enfermedad de Kawasaki, tromboangitis obliterante, granulomatosis de Wegener, y enfermedad de Behcet; escleroderma; preeclampsia; talasemia; sarcoma de Kaposi, enfermedad de von Hippel Lindau; y similares.

Según la invención, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar enfermedades asociadas con proliferación o hiperproliferación celular no deseada comprendiendo identificar el mamífero afectado con dicha enfermedad o estado y administrar a dicho mamífero afectado una composición que comprende el compuesto de fórmula 1, en el que la enfermedad o estado se asocia con una quinasa.

Según la invención, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar enfermedades asociadas con

proliferación o hiperproliferación celular no deseada comprendiendo identificar el mamífero afectado con dicha enfermedad o estado y administrar a dicho mamífero afectado una composición que comprende el compuesto de fórmula 1, en el que la enfermedad o estado se asocia con una tirosina quinasa.

5 Según la invención, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar enfermedades asociadas con proliferación o hiperproliferación celular no deseada comprendiendo identificar el mamífero afectado con dicha enfermedad o estado y administrar a dicho mamífero afectado una composición que comprende el compuesto de fórmula 1, en el que la enfermedad o estado se asocia con la quinasa que es una serina quinasa o una treonina quinasa.

10 Según la invención, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar enfermedades asociadas con proliferación o hiperproliferación celular no deseada comprendiendo identificar el mamífero afectado con dicha enfermedad o estado y administrar a dicho mamífero afectado una composición que comprende el compuesto de fórmula 1, en el que la enfermedad o estado se asocia con la quinasa que es una quinasa de la familia Src.

15 La invención también proporciona los compuestos para su uso en el tratamiento de un mamífero afectado con las enfermedades y estados anteriores. La cantidad de los compuestos de la presente invención que puede combinarse con los materiales portadores para producir una composición en una única forma de dosificación variará según el huésped tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones deben formularse de modo que una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor puede administrarse a un paciente que recibe estas composiciones.

20 En un aspecto, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente quimioterápico, un agente antiinflamatorio, antihistaminas, agente quimioterápico, inmunomodulador, anticuerpo terapéutico o un inhibidor de proteína quinasa, por ejemplo, un inhibidor de tirosina quinasa, a un sujeto que necesita tal tratamiento.

El uso de los compuestos según la invención incluye administrar uno o más de los compuestos de la invención al mamífero afectado. El método puede incluir además la administración de un segundo agente activo, tal como un agente citotóxico, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa. El segundo agente activo puede administrarse en la misma composición o en una segunda composición. Los ejemplos de segundos agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, un fármaco citotóxico tal como acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfano, cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; cloramucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbicina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epiropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; aceite etiozado 131; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; oro Au 198; hidroxurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta- α ; interferón gamma-lb; iroplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; metureda; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisurán, paclitaxel; pegaspargasa; peliomina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina, clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina, simtraceno; esparfosato sódico, esparomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptanigrina; estreptozocina; cloruro de estroncio Sr 89; sulofenuro; talisomicina; taxano; taxoide; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; clorhidrato de topotecán; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapréotido; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorrubicina.

60 Según la invención, los compuestos y composiciones pueden usarse a niveles subcitotóxicos en combinación con otros agentes con el fin de lograr actividad altamente selectiva en el tratamiento de trastornos no neoplásicos, tales como cardiopatía, accidente cerebrovascular y enfermedades neurodegenerativas (Whitesell *et al.*, Curr Cancer Drug Targets (2003), 3(5), 349-58).

- Los agentes terapéuticos a modo de ejemplo que pueden administrarse en combinación con compuestos de la invención incluyen inhibidores de EGFR, tales como gefitinib, erlotinib y cetuximab. Los inhibidores de Her2 incluyen canertinib, EKB-569 y GW-572016. También se incluyen inhibidores de Src, dasatinib, así como Casodex (bicalutamida), tamoxifeno, inhibidores de MEK-1 quinasa, inhibidores de MARK quinasa, inhibidores de PI3 e inhibidores de PDGF, tales como imatinib, inhibidores de Hsp90, tales como 17-AAG y 17-DMAG. También se incluyen agentes antioangiogénicos y antivascuales que, interrumpiendo el flujo de sangre a tumores sólidos, vuelven inactivas células cancerosas privándolas de nutrición. También puede usarse castración, que vuelve no proliferativos carcinomas dependientes de andrógenos. También se incluyen inhibidores de IGF1R, inhibidores de tirosina quinasa no receptoras y receptoras e inhibidores de integrina.
- La composición farmacéutica y los compuestos para su uso según la presente invención pueden combinar además otros agentes terapéuticos de proteínas tales como citocinas, agentes inmunomoduladores y anticuerpos. Tal como se usa en el presente documento el término "citocina" abarca quimiocinas, interleucinas, linfocinas, monocinas, factores de estimulación de colonias y proteínas asociadas a receptor, y fragmentos funcionales de las mismas. Tal como se usa en el presente documento, el término "fragmento funcional" se refiere a un polipéptido o péptido que presenta función o actividad biológica que se identifica mediante un ensayo funcional definido. Las citocinas incluyen polipéptido II de activación de monocitos endoteliales (EMAP-II), granulocito-macrófago-CSF (GM-CSF), granulocito-CSF (G-CSF), macrófago-CSF (M-CSF), IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, e IL-13, interferones, y similares y que se asocian con una alteración biológica, morfológica o fenotípica particular en una célula o mecanismo celular.
- Otros agentes terapéuticos para la terapia de combinación incluyen ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina A), CTLA4-1g, anticuerpos tales como ICAM-3, receptor anti-IL-2 (anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, tales como anticuerpos específicos para CD40 y para gpn39 (es decir, CD154), proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39 (CD40lg y CDBgp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocación nuclear, de función NF-kappa B, tales como deoxispergualina (DSG), inhibidores de la biosíntesis de colesterol tales como inhibidores de la HM:G CoA reductasa (lovastatina y simvastatina), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno e inhibidores de la ciclooxigenasa tales como rofecoxib, esteroides tales como prednisona o dexametasona, compuestos de oro, agentes antiproliferativos tales como metotrexato, FK506 (tacrolimús, Prograf), micofenolato de mofetilo, fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida, inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimús o Rapamune) o derivados de los mismos.
- Cuando se emplean otros agentes terapéuticos en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en cantidades tales como se indican en la Physician Desk Reference (PDR) o tales como se determinen de otro modo por un experto en la técnica.

Ejemplos

- Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar adicionalmente la presente invención pero, por supuesto, no deben interpretarse como que limitan en modo alguno de su alcance.

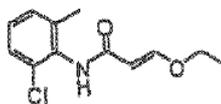
Todos los experimentos se realizaron en condiciones anhidras (es decir, disolventes secos) en una atmósfera de argón, excepto donde se indique, usando aparato secado en horno y empleando técnicas convencionales en el manejo de materiales sensibles al aire. Se saturaron disoluciones acuosas de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) y cloruro de sodio (salmuera).

- Se llevó a cabo cromatografía en capa fina (CCF) analítica en placas F254 de gel 60 de Merck Kiesel con visualización mediante ultravioleta y/o anisaldehído, permanganato de potasio o inmersiones de ácido fosfomolibdico.

Espectros de RMN: se registraron espectros de resonancia magnética nuclear ¹H a 500 MHz. Se presentan datos tal como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, qn = quintete, dd = doblete de dobletes, m = multiplete, bs = singlete amplio), constante de acoplamiento (J/Hz) e integración. Las constantes de acoplamiento se tomaron y se calcularon directamente de los espectros y están sin corregir.

Espectros de masas de baja resolución: se usó ionización de electrospray (ES+). Se cita el ión original protonado (M+H) o ión de sodio original (M+Na) o fragmento de masa más alta. El gradiente analítico consistió en el 10% de ACN en agua que asciende hasta el 100% de ACN a lo largo de 5 minutos a menos que se declare lo contrario.

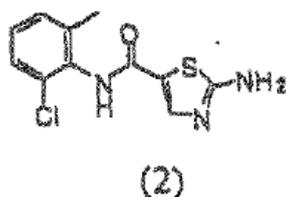
- Ejemplo 1



(I)

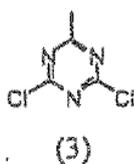
Se sometió a reflujo una mezcla de β -etoxiacrilato de etilo (26,50 g, 183 mmol) e hidróxido de sodio 2 N (110 ml, 220 mmol) durante 2 h y se enfrió hasta 0°C. Se retiró agua a vacío y se trituraron los sólidos amarillos con tolueno y se evaporaron para dar el β -etoxiacrilato de sodio (25 g, 97%). Se sometió a reflujo la mezcla de β -etoxiacrilato de sodio (10,26 g, 74,29 mmol) y cloruro de tionilo (25 ml, 343 mmol) durante 2 h, y se evaporó, para dar el producto bruto cloruro de β -etoxiacrilato, que se usó sin purificación. A una disolución con agitación fría de cloruro de β -etoxiacrilato en THF (100 ml) se le añadió 2-cloro-6-metilnilina (6,2 ml, 50,35 mmol) y piridina (9 ml, 111 mmol). Entonces se calentó la mezcla y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a 0-10°C, se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con CuSO₄ (3x50 ml) y se hizo pasar la disolución resultante a través de una almohadilla de gel de sílice, se concentró a vacío para dar sólidos. Se diluyeron los sólidos con tolueno y se mantuvieron a 0°C. Se recogió el sólido mediante filtración a vacío, se lavó con agua y se secó para dar 5,2 g (43% de rendimiento) de compuesto 1, (E)-N-(2-cloro-6-metilfenil)-3-etoxiacrilamida. ¹H RMN (500 Hz, CDCl₃) δ 1,26 (t, 3H, J=7 Hz), 2,15 (s, 3H), 3,94 (q, 2H, J=7 Hz), 5,58 (d, 1H, J=12,4 Hz), 7,10-7,27 (m, 2H, J=7,5 Hz), 7,27-7,37 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,45 (d, 1H, J=12,4 Hz); ESI-MS: calculado para (C₁₂H₁₄ClNO₂) 239, encontrado 240 MH⁺.

Ejemplo 2



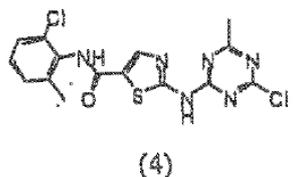
A una mezcla de compuesto 1 (5,30 g, 22,11 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (70 ml) se le añadió NBS (4,40 g, 24,72 mmol) a de -10 a 0°C. Se calentó la suspensión y se agitó a 20-22°C durante 3 h. Se añadió tiourea (1,85 g, 26,16 mmol) y se calentó la mezcla hasta 100°C. Tras 2 h, se enfrió la disolución resultante hasta 20-22°C y se añadió hidróxido de amonio concentrado (6 ml) gota a gota. Se concentró la suspensión resultante a vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen y se enfrió hasta 0-5 °C. Se recogió el sólido mediante filtración a vacío, se lavó con agua fría, y se secó para dar 5,4 g (90% de rendimiento) de compuesto 2 como sólidos amarillo oscuro. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19 (s, 3H), 7,09-7,29 (m, 2H, J=7,5), 7,29-7,43 (d, 1H, J=7,5), 7:61 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 9,63 (s, 1H); ESI-MS: calculado para (C₁₁H₁₀ClN₃OS) 267, encontrado 268 MH⁺.

Ejemplo 3



Se añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio en éter (3M, 30 ml, 90 mmol) gota a gota a una disolución con agitación de cloruro cianúrico (3,91 g, 21,20 mmol) en diclorometano anhidro a -10° C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a -5° C durante 4 h, después de ese tiempo se añadió agua gota a gota a una velocidad tal que la temperatura de la reacción permaneció por debajo de 10°C. Tras calentar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua adicional y cloruro de metileno y se hizo pasar a través de una almohadilla de Celite. Se secó la fase orgánica y se evaporó para dar 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina de 4 como sólidos amarillos (3,02 g, 87%). ¹H RMN(CDCl₃) δ 2,70 (s, 3H).

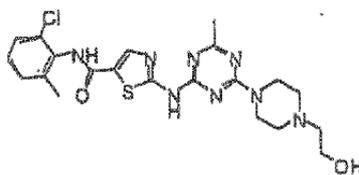
Ejemplo 4



Se agitó una disolución de compuesto 3 (560 mg, 3,41 mmol), diisopropilamina (1,00 ml, 5,74 mmol) y compuesto 2 (700 mg, 2,65 mmol) en THF (40 ml) a 0°C durante 30 min, después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron y se evaporaron a vacío. Cromatografía en columna proporcionó el

compuesto 4 como sólidos amarillo claro (350 mg, 33%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,19 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 7,36-7,58 (m, 3H), 8,23 (a, 1H), 9,61 (a, 1H), 11,63 (a, 1H); ESI-MS: calculado para (C₁₅H₁₂Cl₂N₆OS) 394, encontrado 395 (MH⁺).

Ejemplo 5



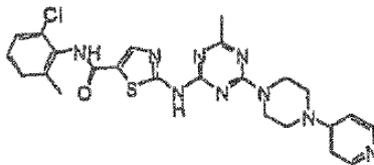
(5)

5

Se sometió a reflujo una mezcla de 4 (100 mg, 0,25 mmol), diisopropilamina (0,08 ml, 0,50 mmol) y 1-(2-hidroxietil)piperazina (100 mg, 0,77 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) durante 12 h. Se concentró la mezcla a vacío, y se añadió agua. Se recogió el sólido mediante filtración, se trituroó sucesivamente con H₂O, MeOH acuoso y Et₂O (2x) y se secó a vacío para dar 5 como sólidos amarillo claro (55 g, 45%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,97 (s a, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 4,45 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 3,87-3,81 (m, 4H), 3,52 (q, J= 6,0 Hz, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,42 (t, J= 6,0Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). ESI-MS: calculado para (C₂₁H₂₅ClN₈O₂S) 488, encontrado 489 (MH⁺).

10

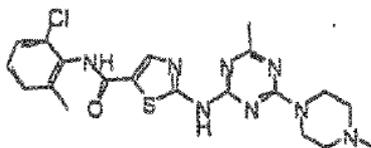
Ejemplo 6



(6)

15 Se preparó el compuesto 6 mediante el mismo procedimiento que se usó en la preparación de compuesto 5. Se obtuvieron sólidos amarillo claro (42% de rendimiento). ESI-MS: calculado para (C₂₄H₂₄ClN₉O) 521, encontrado 522 (MH⁺).

Ejemplo 7

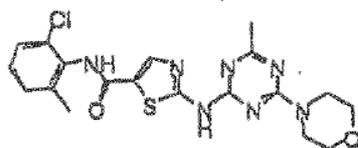


(7)

20

Se preparó el compuesto 7 mediante el mismo procedimiento que se usó en la preparación de compuesto 5. Se obtuvieron sólidos amarillo claro (92% de rendimiento). ESI-MS: calculado para (C₂₀H₂₃ClN₈O) 458, encontrado 459 (MH⁺).

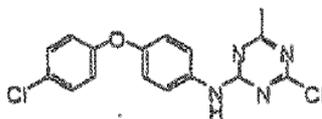
Ejemplo 8



(8)

Se preparó el compuesto 8 mediante el mismo procedimiento que se usó en la preparación de compuesto 5. Se obtuvieron sólidos amarillo claro (94% de rendimiento). ESI-MS: calculado para (C₁₉H₂₀ClN₇O₂S) 445, encontrado 446 (MH⁺).

Ejemplo 9

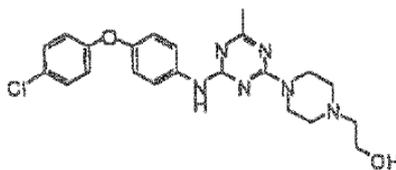


(9)

5

Se preparó el compuesto 9 mediante el mismo procedimiento que se usó en la preparación de compuesto 4. Se obtuvieron sólidos amarillo claro (98% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,40 (s, 3H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,68 (a, 1H); ESI-MS: calculado para (C₁₆H₁₂Cl₂N₄O) 346, encontrado 347 (MH⁺).

10 Ejemplo 10

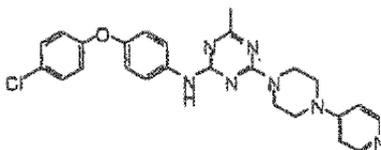


(10)

15

Se preparó el compuesto 10 mediante el mismo procedimiento que se usó en la preparación de compuesto 5. Se obtuvieron sólidos blancos (91% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01-6,96 (m, 4H), 4,45 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,52 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,40 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H). ESI-MS: calculado para (C₂₂H₂₅ClN₆O₂) 440, encontrado 441 (MH⁺).

Ejemplo 11

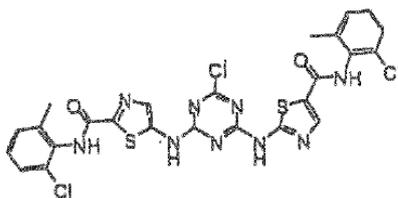


(11)

20

Se preparó el compuesto 11 mediante el mismo procedimiento que se usó en la preparación de compuesto 5. Se obtuvieron sólidos blancos (96% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (a, s, 1H), 8,17 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,02-6,98 (m, 4H), 6,84 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 2,24 (s, 3H). ESI-MS: calculado para (C₂₅H₂₄ClN₇O) 473, encontrado 474 (MH⁺).

Ejemplo 12



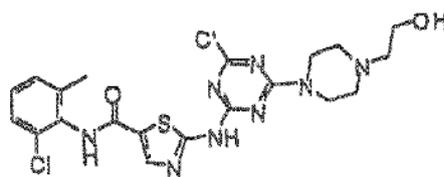
(12)

A una disolución con agitación de compuesto 2 (100 mg, 0,37 mmol), y cloruro cianúrico (35 mg, 0,19 mmol) en THF

(5 ml) se le añadió una disolución de t-butoxido de sodio (125 mg, 1,30 mmol) en THF (1 ml) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió HCl diluido (1N, 1 ml) a la mezcla de reacción, y se concentró la mezcla. Tras la filtración, se lavaron los sólidos mediante acetona, agua, y se secaron para dar el compuesto 12 como sólidos amarillos (50 mg, 40%). ESI-MS: calculado para (C₂₅H₁₈Cl₃N₉O₂S₂) 645, encontrado 646 (MH⁺).

5

Ejemplo 13

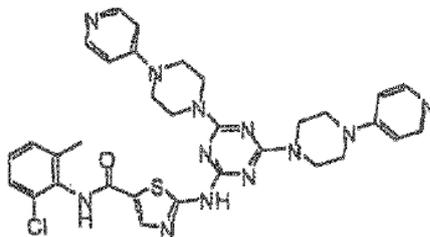


(13)

A una disolución con agitación de compuesto 2 (200 mg, 0,75 mmol), diisopropilamina (0,26ml, 1,49 mmol) y cloruro cianúrico (134 mg, 0,73 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 0°C durante 1 h se le añadió 2-hidroxietil-1-piperazina (100 mg, 0,77 mmol) a 0°C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se concentró. Tras la filtración, se lavaron los sólidos mediante acetona, agua, y se secaron para dar el compuesto 13 como sólidos amarillos (200 mg, 52%). ESI-MS: calculado para (C₂₀H₂₂Cl₂N₈O₂S) 508, encontrado 509 (MH⁺).

10

Ejemplo 14



(14)

A una disolución con agitación de compuesto 3 (170 mg, 0,62 mmol), diisopropilamina (0,20 ml, 1,08 mmol) y cloruro cianúrico (100 mg, 0,54 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 0°C durante 1 h se le añadió 4-piridil-1-piperazina (180 mg, 1,10 mmol) a 0°C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se concentró. Tras la filtración, se lavaron los sólidos mediante agua, THF y se secaron para dar el compuesto 14 como sólidos amarillos (200 mg, 48%). ESI-MS: calculado para (C₃₂H₃₃ClN₁₂O₂S) 668, encontrado 669 (MH⁺).

15

20

Ejemplo 15

Este ejemplo ilustró ensayos de quinasa Src del compuesto 5 (referidos a Boschelli *et al.*, J. Med. Chem.; 2004; 47(7), págs. 1599-1601). Brevemente, para establecer la concentración enzimática apropiada para ensayos de inhibición, se valoró quinasa Src (Upstate n.º de cat 14-326, lote 28234AU) y se incubó con sustrato de péptido Srcptide 25 μM (KVEKIGEGTYGVVY, donde la tirosina en negrita designa el aminoácido fosforilado) y ATP 50 μM durante 60 minutos a 30°C. Se detectó el producto fosforilado usando el ensayo de quinasa HitHunter p34cdc2 EFC (DiscoverRx, código de producto 90-0062, lote 06G2408).

25

Se determinaron los valores de CI₅₀ inhibitoria mediante valoración del compuesto a la concentración de quinasa óptima (quinasa CE50). Se usaron condiciones de ensayo idénticas a las de antes y se determinó el efecto del compuesto sobre la actividad quinasa con el ensayo de quinasa HitHunter BFC (DiscoverRx).

30

Figura 1: Inhibición de quinasa Src mediante el compuesto 5

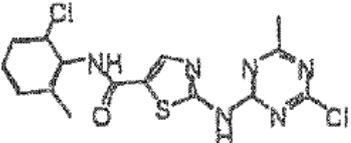
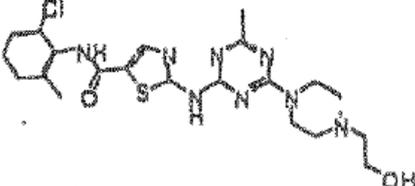
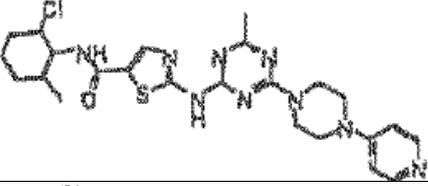
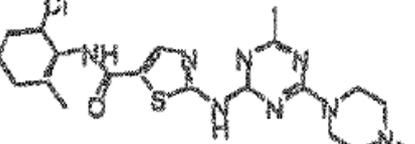
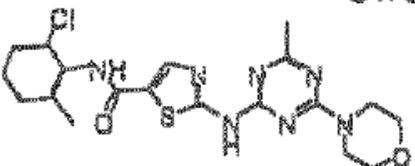
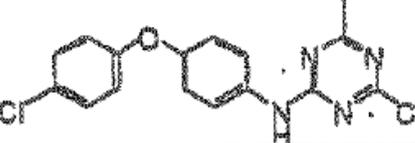
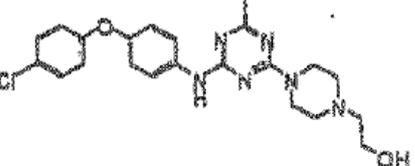
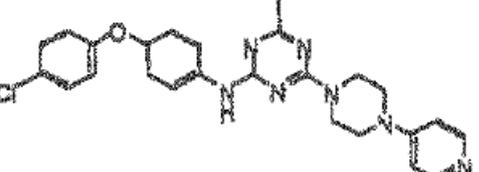
Ejemplo 16

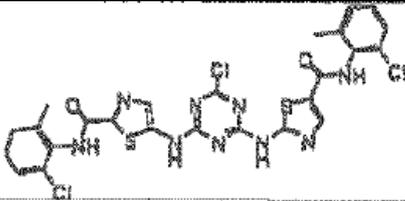
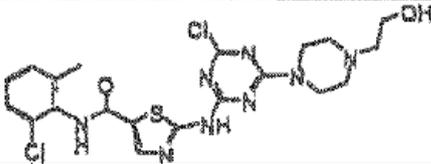
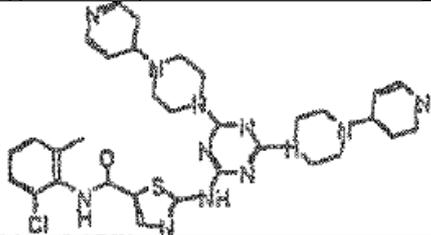
Este ejemplo demuestra la inhibición del crecimiento *in vitro* para determinados compuestos de la invención en

células MX-1 (carcinoma de mama humano).

Se cuantificó un ensayo de citotoxicidad usando el ensayo de viabilidad celular Promega CellTiter Blue. Brevemente, se sembraron en placa células (5000 células/pocillo) sobre placas de microtitulación de 96 pocillos en medio RPMI 1640 complementado con FBS al 10% y se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada del 5% de CO₂. Tras 24 h, se expusieron las células a diversas concentraciones de compuesto en DMSO y se cultivaron durante otras 72 h. Se retiraron 100 ul de los medios y se añadieron 20 ul de reactivo Promega CellTiter a cada pocillo y se agitó para mezclar. Tras 4 horas de incubación a 37°C en una atmósfera humidificada del 5% de CO₂, se leyeron las placas a 544ex/620em. La fluorescencia producida es proporcional al número de células viables. Tras representar gráficamente la fluorescencia producida frente a la concentración de fármacos, se calculó la CI₅₀ como la semivida de la regresión no lineal resultante. Los datos se representan en la tabla 2.

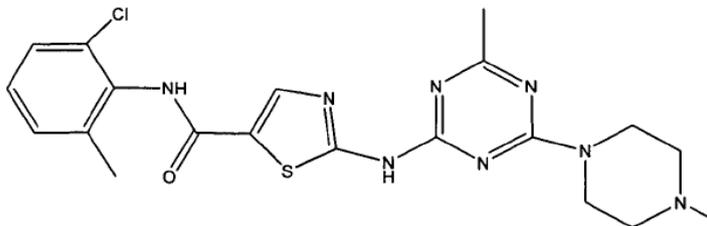
Tabla 1. Citotoxicidad de derivados de triazina

ID de compuesto	Estructura química	CI ₅₀ (μM)
4		12,2
5		16,0
6		2,6
7		38,7
8		58,1
9		19,1
10		14,1
11		1,4

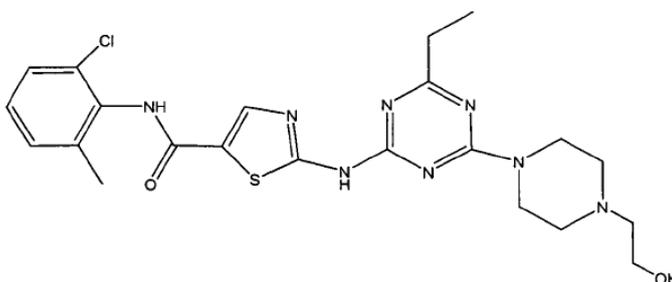
12		237
13		171
14		131

REIVINDICACIONES

1. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del compuesto

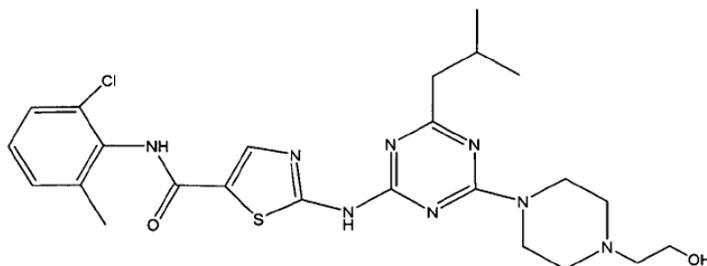


2. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del compuesto



5

3. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del compuesto



10

4. Procedimiento para elaborar cualquiera de los compuestos según las reivindicaciones 1, 2 ó 3 y sus sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas y diastereómeros individuales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos según las reivindicaciones 1, 2 ó 3 o sus sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas y diastereómeros individuales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que la composición es adecuada para administración por medio de vías de administración seleccionadas del grupo que consiste en oral, parenteral, intravenosa, pulmonar, rectal y combinaciones de las mismas.

7. Compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado en un mamífero caracterizado por proliferación o hiperproliferación celular no deseada que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1, 2 ó 3.

20

8. Compuesto para su uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad o estado tratado por el compuesto es cáncer, artritis, retinopatía, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria, rechazo de trasplante, síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

9. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la enfermedad o estado tratado por el compuesto es un cáncer.

25

10. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la enfermedad o estado tratado por el compuesto es enfermedad autoinmunitaria.

11. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la enfermedad o estado tratado por el compuesto está asociado con una quinasa.
12. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que la quinasa es una tirosina quinasa.
- 5 13. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que la quinasa es una serina quinasa o una treonina quinasa.
14. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que la quinasa es una quinasa de la familia Src.
15. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cánceres del hígado y árbol biliar, cánceres intestinales, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células pequeñas y células no pequeñas, cáncer de mama, sarcomas, fibrosarcoma, histiocitoma fribroso maligno, rabdomiosarcoma embrionario, leiomiosarcoma, neurofibrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma sinovial, liposarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, neoplasias del sistema nervioso central, cáncer cerebral, y linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma linfoplasmocitoide, linfoma folicular, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas, linfoma de células del manto, linfoma de células grandes de linaje B, linfoma de Burkitt, y linfoma de células grandes anaplásicas de células T, y combinaciones de los mismos.
- 10 16. Compuesto para su uso según la reivindicación 7, que comprende además un segundo agente activo seleccionado del grupo que consiste en acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; acetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bicelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carcelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbacina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatexato; clorhidrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; aceite etiodizado I 131; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina, fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; oro Au 198; hidroxiourea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta- I a; interferón gamma- I b; iroplatino; clorhidrato de irnotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mequioretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; predenimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina, clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; roglitimida; safmgol; clorhidrato de safingol; semustina, simtraceno; esparfosato sódico, esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; cloruro de estroncio Sr 89; sulofenuro; talisomicina; taxano; taxoide; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; clorhidrato de topotecán; citrato de toreinifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina y clorhidrato de zorrubicina.
- 15 20 25 30 35 40 45

50

Figura 1

**Señal
normalizada
(%)**

