

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 948**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2015** **E 15851260 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018** **EP 3206691**

54 Título: **Compuestos de heteroarilo sustituido y métodos de uso**

30 Prioridad:

14.10.2014 US 201462063460 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
13.02.2019

73 Titular/es:

SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (50.0%)
Northern Industrial Area, Songshan Lake
Dongguan, Guangdong 523000, CN y
CALITOR SCIENCES, LLC (50.0%)

72 Inventor/es:

XI, NING;
LI, MINXIONG;
LI, XIAOBO;
DAI, WEILONG;
HU, HAIYANG;
ZHANG, TAO y
CHEN, WUHONG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 699 948 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de heteroarilo sustituido y métodos de uso

5 Referencia cruzada a solicitud relacionada

Campo de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de aminopirimidina sustituidos y sales de los mismos, que son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, rechazo de trasplantes y otras enfermedades, en mamíferos. En particular, la presente invención se refiere a compuestos que modulan la actividad de las quinasas JAK, la quinasa FLT3 y la quinasa Aurora que dan lugar a la modulación de la señalización intercelular y/o intracelular. La presente invención también se refiere a un método para usar tales compuestos en el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, rechazo al trasplante y otras enfermedades en mamíferos, especialmente seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Antecedentes de la invención

Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señal dentro de la célula. Las proteínas quinasas, que contienen un dominio catalítico de 250-300 aminoácidos similar, catalizan la fosforilación de sustratos de sustratos de proteínas diana. Se ha publicado que muchas enfermedades se asocian con respuestas celulares anormales desencadenadas por acontecimientos mediados por proteínas quinasas. Estas enfermedades incluyen trastornos de proliferación benignos y malignos, enfermedades resultantes de la activación inadecuada del sistema inmunológico, rechazo de aloinjertos, la enfermedad del injerto contra el huésped, 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 hormonas. En consecuencia, se han realizado considerables esfuerzos en la química médica para identificar los inhibidores de proteínas quinasas que son eficaces como agentes terapéuticos.

Las quinasas se pueden clasificar en familias por los sustratos que fosforilan (p. ej., proteína tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). La fosforilación de la tirosina es un acontecimiento central en la regulación de diversos procesos biológicos, tal como la proliferación celular, la diferenciación y la supervivencia celular. Varias familias de tirosina quinasas receptoras y no receptoras controlan estos acontecimientos catalizando la transferencia de fosfato desde el ATP a un residuo de tirosina de dianas de proteínas celulares específicas. Se han identificado motivos de secuencia que generalmente corresponden a cada una de estas familias de quinasas (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). Algunos ejemplos no limitativos de la proteína quinasa incluyen abl, Aurora, 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, CSF1 R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, Flt-3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1= R, INS-R, JAK, KDR, Fck, Fyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, Tie, Tie-2, TRK, Yes y Zap70.

La familia de las Aurora quinasas es una colección de serina/treonina quinasa altamente relacionada que son reguladores clave de la mitosis, esenciales para una separación precisa e igual del material genómico de las células parentales a las células hijas. Los miembros de la familia de las Aurora quinasas incluyen tres quinasas relacionadas conocidas como Aurora-A, Aurora-B y Aurora-C (también conocida como Aurora-1, Aurora-2 y Aurora-3). A pesar de la homología de secuencia significativa, la localización y las funciones de estas quinasas son muy distintas entre sí (Richard D. Carvajal, et al., *Clin Cancer Res.*, 2006, 12(23): 6869-6875; Daruka Mahadevan, et al., *Expert Opin. Drug Discov.*, 2007, 2(7): 1011-1026).

La Aurora-A se expresa de forma ubicua y regula los eventos del ciclo celular que se producen desde la fase S tardía hasta la fase M, incluyendo la maduración del centrosoma (Berdnik D, et al., *Curr. Biol.*, 2002, 12: 640-647), la entrada mitótica (Hirota T, et al., *Cell*, 2003, 114:585-598; Dutertre S, et al., *J. Cell Sci.*, 2004, 117: 2523-2531), la separación del centrosomas (Marumoto T, et al. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278: 51786-51795), el conjunto de eje bipolar del huso (Kufer TA, et al., *J. Cell Biol.*, 2002;158:617-623; Eysers PA, et al., *Curr. Biol.*, 2003; 13: 691-697), la alineación cromosómica en la placa en metafase (Marumoto T, et al. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278:51786-51795; Kunitoku N, et al., *Dev. Cell.*, 2003, 5: 853-864), la citocinesis (Marumoto T, et al., *J. Biol. Chem.*, 2003, 278: 51786-51795) y la salida mitótica. Los niveles de proteína Aurora-A y la actividad de la quinasa aumentan desde la fase G2 tardía hasta la fase M, con actividad máxima en la prometáfase. Una vez activado, la Aurora-A media sus múltiples funciones al interaccionar con varios sustratos, incluyendo centrosomina, proteína transformante de la hélice superenrollada, cdc25b, Eg5 y proteína A del centrómero.

Aurora-B es una proteína cromosómica pasajera crítica para una segregación cromosómica precisa, citocinesis

(Hauf S., et al. *J. Cell Biol.*, 2003, 161:281-94; Ditchfield C, et al., *J. Cell Biol.*, 2003, 161:267-80; Giet R, et al., *J. Cell Biol.*, 2001, 152:669-682; Goto H, et al., *J. Biol. Chem.*, 2003, 278: 8526-8530), localización de proteínas en el centrómero y el cinetocoro, correcciones de microtúbulos-cinetocoro (Murata-Hori M, et al., *Curr. Biol.*, 2002, 12: 894-899) y regulación del punto de control mitótico. Aurora-B se localiza primero en los cromosomas durante la profase y luego en la región del centrómero interna entre las cromátidas hermanas durante la prometáfase y la metafase (Zeitlin SG, et al. *J. Cell Biol.*, 2001, 155:1147-1157). Aurora-B participa en el establecimiento de la biorientación cromosómica, una condición en la que los cinetocoros hermanos están unidos a los polos opuestos del huso bipolar a través de uniones anfitelesiales. Los errores en este proceso, que se manifiesta como un estado de unión merotética (un cinetocoro unido a microtúbulos de ambos polos) o un estado de unión sintética (ambos cinetocoros hermanos unidos a microtúbulos desde el mismo polo), provocan inestabilidad cromosómica y aneuploidía si no se corrige antes del inicio de la anafase. La función principal de Aurora-B en este punto de la mitosis es reparar uniones incorrectas de microtúbulos-cinetocoro (Hauf S, et al., *J. Cell Biol.*, 2003, 161: 281-294; Ditchfield C, et al., *J. Cell Biol.*, 2003, 161: 267-280; Lan W, et al. *Curr. Biol.*, 2004, 14:273-286). Sin actividad Aurora-B, el punto de control mitótico está comprometido, dando como resultado un mayor número de células aneuploides, inestabilidad genética y tumorigénesis (Weaver BA, et al., *Cancer Cell.*, 2005, 8:7-12).

La sobreexpresión de Aurora-A es una característica necesaria de la tumorigénesis inducida por Aurora-A. En células con sobreexpresión de Aurora-A, la mitosis se caracteriza por la presencia de múltiples centrosomas y husos multipolares (Meraldi P et al., *EMBO J.*, 2002, 21:483-492). A pesar de las uniones microtúbulos-cinetocoro aberrantes resultantes, las células anulan el punto de control mitótico y progresan de la metafase a la anafase, dando como resultado numerosos defectos de separación cromosómica. Estas células no pueden someterse a citocinesis y, con ciclos celulares adicionales, se desarrollan poliploidía e inestabilidad cromosómica progresiva (Anand S, et al., *Cancer Cell*, 2003, 3: 51-62).

La evidencia que vincula la sobreexpresión de Aurora y los trastornos de proliferación maligna, tales como cánceres de colon, mama, pulmón, páncreas, próstata, vejiga, cabeza, cuello, cérvix y de ovarios, tumores de hígado, gástricos y pancreáticos, ha estimulado el interés en desarrollar inhibidores de Aurora para la terapia del cáncer. En células normales, la inhibición de Aurora-A da como resultado en un retraso, aunque no bloqueo, de la entrada mitótica, defectos de separación del centrosoma que dan lugar a husos mitóticos unipolares y fallo de la citocinesis (Marumoto T, et al., *J. Biol Chem.*, 2003, 278:51786-51795). Se mostraron efectos antitumorales alentadores con la inhibición de Aurora-A en tres líneas celulares de cáncer pancreático humano (Panc-1, MIA PaCa-2 y SU.86.86), con supresión del crecimiento en cultivo celular y anulación casi total de la tumorigenicidad en xenoinjertos de ratón (Hata T, et al., *Cancer Res.*, 2005, 65:2899-2905).

La inhibición de Aurora-B da como resultado uniones anormales de microtúbulos-cinetocoro, fracaso en lograr la biorientación cromosómica y fallo de la citocinesis (Goto H, et al., *J. Biol Chem.*, 2003, 278: 8526-30; Severson AF₁ et al., *Curr. Biol.*, 2000, 10:1162-1171). Los ciclos recurrentes de mitosis aberrante sin citocinesis dan como resultado una poliploidía masiva y, en última instancia, apoptosis (Hauf S, et al., *J. Cell Biol.*, 2003, 161: 281-294; Ditchfield C, et al., *J. Cell Biol.*, 2003, 161:267, 80; Giet R, et al., *J. Cell Biol.*, 2001, 152: 669-682; Murata-Hori M, *Curr. Biol.*, 2002, 12:894, 899; Kallio MJ, et al., *Curr. Biol.*, 2002, 12:900-905).

La inhibición de la actividad de Aurora-A o Aurora-B en las células tumorales produce una alteración en la alineación cromosómica, anulación del punto de control mitótico, poliploidía y la posterior muerte celular. Estos efectos *in vitro* son mayores en las células transformadas que en las células no transformadas o no en división (Ditchfield C, et al., *J. Cell Biol.*, 2003, 161:267-280). Por tanto, apuntar a Aurora puede lograr selectividad *in vivo* para el cáncer. Cabe esperar que se produzca toxicidad para las células en rápida división del sistema hematopoyético y gastrointestinal, la actividad y la tolerabilidad clínica mostradas en los modelos de xenoinjerto indican la presencia de un índice terapéutico razonable. Dada la actividad antitumoral preclínica y el potencial de selectividad tumoral, se han desarrollado varios inhibidores de la Aurora quinasa.

FLT3 (Flt3, tirosina quinasa 3 relacionada con FMS), también conocida como FLK-2 (quinasa 2 hepática fetal) y STK-1 (quinasa 1 de células madre humanas), pertenece a un miembro de la familia del receptor de tirosina quinasa de clase III (RTK- III) que incluye KIT, PDGFR, FMS y FLT1 (Stirewalt DL, et al., *Nat. Rev. Cancer*, 2003, 3: 650-665; Rosnet O, et al., *Genomics* 1991, 9: 380-385; Yarden Y, et al., *Nature*, 1986, 323: 226-232; Stanley E R, et. al., *J. Cell. Biochem.*, 1983, 21: 151-159; Yarden Y, et al., *EMBO J.*, 1987, 6:3341-3351). FLT3 es una proteína que atraviesa la membrana y está compuesta por cuatro dominios; un dominio de unión a ligando extracelular que consta de cinco estructuras similares a la inmunoglobulina, un dominio transmembrana (TM), un dominio yuxtamembrana (JM) y un dominio citoplasmático tirosina quinasa en C-terminal (TK). (Agnes F, et al., *Gene*, 1994, 145: 283-288, Scheijen B, et al., *Oncogene*, 2002, 21: 3314-3333).

El ligando para FLT3 (FLT3 o FL) se clonó en 1993 y demostró ser una proteína transmembrana de Tipo I expresada en células del microentorno de la médula ósea hematopoyética, incluyendo fibroblastos de médula ósea y otras células (Lyman SD, et al., *Cell*, 1993, 75:1157-1167). Tanto la forma unida a la membrana como las formas solubles pueden activar la actividad tirosina quinasa del receptor y estimular el crecimiento de las células progenitoras en la médula y la sangre. La unión del ligando al receptor induce la dimerización del receptor y la activación de los dominios de quinasa; que luego se autofosforila y cataliza la fosforilación de proteínas sustrato de varias vías de

- transducción de señales, tal como el transductor de señales y el activador de la transcripción 5 (STAT5), la proteína quinasa activada por mitógeno/RAS (RAS/ MAPK), fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K), homóloga src y gen de colágeno (SHC), inositol-5-fosfatasa que contiene SH2 (SHIP) y tirosina fosfatasa citoplásmica con 2 dominios de la homología 2 de Src (SH2) (SHP2), que desempeñan papeles importantes en la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular (Dosil M, et al., *Mol Cell Biol.*, 1993, 13:6572-6585. Zhang S, *Biochem Biophys Res. Commun.*, 1999, 254:440-445). Además de las células hemotopoyéticas, el gen FLT3 también se expresa en la placenta, las gónadas y el cerebro (Maroc N, et al., *Oncogene*, 1993, 8: 909-918) y también desempeña un papel importante en la respuesta inmunitaria (deLapeyriere O, et al., *Leukemia*, 1995, 9:1212-1218).
- 10 También se ha implicado a FLT3 en trastornos hematopoyéticos que son trastornos premalignos, incluidos trastornos mieloproliferativos, tales como trombocitopenia, trombocitosis esencial (TE), mielofibrosis (MF), mielofibrosis idiopática crónica (MFI) y policitemia vera (PV), síndromes mielodisplásicos pre-malignos. Las neoplasias hemáticas incluyen leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también denominado linfoma de Hodgkin) y mieloma, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC). FLT3 se sobreexpresa en los niveles en 70-100 % de los casos de leucemias mieloides agudas (LMA) y en un alto porcentaje de casos de leucemia linfocítica aguda (LLA) de linfocitos T (Griffin JD, et al., *Haematol J.* 2004, 5: 188-190). También se sobreexpresa en un subconjunto más pequeño de leucemia mieloide crónica (LMC) en las crisis de blastos. Los estudios han demostrado que las células leucémicas de la linaje B de la LLA y la LMA frecuentemente coexpresan FL, formando bucles de señalización autocrina o paracrina que da como resultado la activación constitutiva de FLT3 (Zheng R, et. al., *Blood.*, 2004, 103: 267-274). Un alto nivel del ligando de FLT3 se encuentra en el suero de pacientes con histiocitosis de células de Langerhans y lupus eritematoso sistémico, que implica además a la señalización de FLT3 en la alteración de la regulación de los progenitores de células dendríticas en esas enfermedades autoinmunitarias (Rolland et al., *J. Immunol.*, 2005, 174:3067, 3071).
- 25 Se está acumulando rápidamente evidencia en cuanto a que muchos tipos de leucemias y síndromes mieloproliferativos tienen mutaciones en las tirosina quinasas. Las mutaciones de FLT3 son una de las alteraciones somáticas más frecuentes en la LMA, se produce en aproximadamente 1/3 de los pacientes. Hay dos tipos de mutaciones activadoras en FLT3 descritas en pacientes con leucemia. Estos incluyen un espectro de duplicaciones internas en tándem (DIT) que se producen dentro del dominio yuxtamembrana autoinhibitorio (Nakao M, et al., *Leukemia*, 1996, 10: 1911-1918; Thiede C, et al., *Blood*, 2002, 99: 4326-4335) y mutaciones en el bucle de activación que incluyen Asp835Tyr (D835Y), Asp835Val (D835V), Asp835His (D835H), Asp835Glu (D835E), Asp835Ala (D835A), Asp835Asn (D835N), delección de Asp835 y delección de Ile836 (Yamamoto Yi et al., *Blood*, 2001, 97: 2434-2439; Abu-Duhier FM, et al., *Br. J. Haematol.*, 2001, 113:983-988). Las mutaciones de duplicación interna en tándem (DIT) dentro del dominio JM contribuyen a aproximadamente el 17-34 % de las mutaciones de activación de FLT3 en la LMA. Las DIT de FLT3 también se han detectado a baja frecuencia en el síndrome mielodisplásico (SMD) (Yokota S, et al., *Leukemia*, 1997, 11: 1605-1609; Horiike S, et al., *Leukemia*, 1997, 11:1442-1446). Las DIT siempre están dentro del marco y están limitadas al dominio JM. Sin embargo, varían en longitud y posición de un paciente a otro. Estas secuencias repetidas pueden servir para interrumpir la actividad autoinhibitoria del dominio JM, que da como resultado la activación constitutiva de FLT3. Tanto la mutación de FLT3-DIT como la de FLT3-Asp835 están asociadas con la autofosforilación de FLT3 y la fosforilación de dianas posteriores (Mizuki M, et al., *Blood*, 2000, 96: 3907-3914; Mizuki M, et al., *Blood*, 2003, 101: 3164-3173; Hayakawa F, et al., *Oncogene*, 2000, 19: 624-631).
- 45 Los inhibidores de FLT3 se están estudiando actualmente y han alcanzado ensayos clínicos como monoterapia en pacientes con LMA en recaída o resistentes, algunos o todos los cuales tenían mutaciones en FLT3. En conjunto, estos datos sugieren que FLT3 es un objetivo terapéutico atractivo para el desarrollo de inhibidores de la quinasa para la LMA y otras enfermedades asociadas.
- 50 Las quinasas Janus (JAK) constituyen una familia de tirosina quinasas intracelulares no receptoras que translucen las señales mediadas por citocinas a través de la vía JAK-STAT. La familia JAK desempeña un papel en la regulación dependiente de citocinas de la proliferación y la función de las células implicadas en la respuesta inmunitaria. Las citocinas se unen a sus receptores, causando la dimerización del receptor, y esto permite que las JAK se fosforilen entre sí, así como motivos específicos de tirosina dentro de los receptores de citocinas. Los STAT que reconocen estos motivos de fosfotirosina se reclutan en el receptor y, a continuación, son activados mediante un acontecimiento de fosforilación de tirosina dependiente de JAK. Tras la activación, los STAT se disocian de los receptores, dimerizan y se translocan al núcleo para unirse a sitios específicos en el ADN y alterar la transcripción.
- 60 En la actualidad, se conocen cuatro miembros de la familia de JAK de mamífero: JAK1 (Janus quinasa-1), JAK2 (Janus quinasa-2), JAK3 (Janus quinasa, de leucocitos; JAKL; L-JAK y Janus quinasa-3) y TYK2 (proteína-tirosina quinasa 2). Mientras que JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan de forma ubicua, se ha indicado que JAK3 se expresa preferentemente en células asesinas naturales (NK) y en células T que no están en reposo (Biology and significance of the JAK/STAT signaling pathways". *Growth Factors*, April 2012; 30 (2): 88).
- 65 La JAK1 es esencial para la señalización de ciertas citocinas tipo I y tipo II. Interacciona con la cadena gamma común (γ c) de los receptores de citocinas de tipo I para obtener señales de la familia de receptores de IL-2, la familia

del receptor IL-4, la familia del receptor gp130. También es importante para la transducción de una señal por los interferones de tipo I (IFN- α/β) y de tipo II (IFN- γ), y los miembros de la familia de la IL-10 a través de los receptores de citocinas de tipo II. Estudios genéticos y bioquímicos han demostrado que JAK1 está funcional y físicamente asociada al interferón de tipo I (por ejemplo, IFN α), interferón de tipo II (por ejemplo, IFN-gamma), complejos de receptores de citocinas IL-2 e IL-6. Asimismo, la caracterización de tejidos derivados de ratones defectivos para JAK1 demostró papeles críticos para esta quinasa en las vías de IFN, IL-10, IL-2/IL-4, e IL-6.

La expresión de JAK1 en células cancerosas permite que las células individuales se contraigan, potencialmente permitiéndoles escapar de su tumor y metastatizar en otras partes del cuerpo. Los niveles elevados de citocinas que señalizan a través de JAK1 se han implicado en varias enfermedades inmunitarias e inflamatorias. Los inhibidores de JAK1 o de las quinasas de la familia JAK pueden ser útiles para modular o tratar estas enfermedades (Kisseleva et al., *Gene*, 2002, 285: 1-24; Levy et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2005, 3:651-662). La Comisión Europea aprobó un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a la vía de la IL-6 (tocilizumab) para el tratamiento de la artritis reumatoide de moderada a grave (Scheinecker et al., *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2009, 8: 273-274).

La JAK2 se ha implicado en la señalización por miembros de la familia del receptor de citocinas de tipo II (por ejemplo, receptores de interferón), la familia de receptores de GM-CSF, la familia del receptor gp130. La señalización de JAK2 se activa aguas abajo del receptor de prolactina. Los estudios han identificado una alta prevalencia de una mutación de activación en JAK2 (JAK2V617F) en trastornos mieloproliferativos, tales como la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis idiopática, etc. La proteína JAK2 mutante es capaz de activar la señalización aguas abajo en ausencia de estimulación con citocinas, dando como resultado un crecimiento autónomo y/o hipersensibilidad a las citocinas y se cree que desempeña un papel en la estimulación de estas enfermedades. Se han descrito mutaciones adicionales o translocaciones que dan como resultado la alteración de la regulación de la función JAK2 en otras neoplasias malignas (Ihle J.N. y Gilliland D.G., *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2007, 17: 8; Sayyah J. y Sayeski P.P., *Curr. Oncol. Rep.*, 2009, 11: 117). Se ha descrito que los inhibidores de JAK2 son útiles en enfermedades mieloproliferativas (Santos et al., *Blood*, 2010, 115: 1131; Barosi G. y Rosti V., *Curr. Opin. Hematol.*, 2009, 16: 129, Atallah E. y Versotvsek S., *Exp. Rev. Anticancer Ther.*, 2009, 9: 663).

JAK3 se asocia exclusivamente con la cadena común gamma del receptor de citocinas, que está presente en los complejos del receptor de las citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. JAK3 se expresa predominantemente en células inmunitarias y transduce una señal en respuesta a su activación mediante fosforilación de tirosina por receptores de interleucina. Como la expresión de JAK3 está restringida principalmente a las células hematopoyéticas, se cree que su función en la señalización de citocinas está más restringida que otras JAK. Las mutaciones de JAK3 dan como resultado una inmunodeficiencia combinada grave (SCID). (O'Shea et al., 2002, *Cell*, 109 (suppl.): S121-S131). Basándose en su papel en la regulación de linfocitos, las vías mediadas por JAK3 y JAK3 han sido objeto de indicaciones inmunosupresoras (por ejemplo, rechazo de trasplantes y artritis reumatoide) (Baslund et al., *Arthritis & Rheumatism*, 2005, 52: 2686-2692; Changelian et al., *Science* 2003, 302: 875-878).

TYK2 está implicado en la señalización de IFN- α , IL-6, IL-10 e IL-12. Los estudios bioquímicos y con ratones dirigidos a genes descubrieron el papel crucial de TYK2 en la inmunidad. Los ratones deficientes en Tyk2 son viables y fértiles, pero muestran múltiples defectos inmunológicos, siendo el más destacado la alta sensibilidad a las infecciones y la vigilancia defectuosa del tumor. Por el contrario, la inhibición de TYK2 da como resultado un aumento de la resistencia a enfermedades alérgicas, autoinmunitarias e inflamatorias. En particular, usar Tyk2 como objetivo parece ser una estrategia prometedora para el tratamiento de enfermedades mediadas por IL-12-, IL-23 o IFN de tipo 1. Estas incluyen, entre otras, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria del intestino, uveítis, sarcoidosis y tumores (Shaw, M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2003, 100, 11594-11599; Ortmann, R.A., y Shevach, E.M. *Clin. Immunol.*, 2001, 98, 109-118; Watford et al, *Immunol. Rev.*, 2004, 202: 139). ["Janus Kinase (JAK) Inhibitors in Rheumatoid Arthritis." *Current Rheumatology Reviews*, 2011, 7, 306-312],

La Comisión Europea ha aprobado recientemente un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido a la subunidad p40 compartida de las citocinas IL-12 e IL-23 (ustekinumab) para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave (Krueger et al., *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356: 580-92; Reich et al., *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2009, 8:355-356). Además, se ha sometido a ensayos clínicos a un anticuerpo dirigido a las rutas de IL-12 e IL-23 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (Mannon et al., *N.Engl. J. Med.*, 2004, 351: 2069-79).

Cuando su regulación está alterada, las respuestas mediadas por JAK pueden afectar positiva o negativamente a las células, lo que conduce a sobreactivación y malignidad o deficiencias inmunitarias y hematopoyéticas, respectivamente, y sugiere la utilidad del uso de inhibidores de las JAK quinasas. La vía de señalización de JAK/STAT está involucrada en diversos procesos hiperproliferativos y relacionados con el cáncer, incluida la progresión del ciclo celular, apoptosis, angiogénesis, invasión, metástasis y evasión del sistema inmunológico (Haura et al., *Nature Clinical Practice Oncology*, 2005, 2 (6), 315-324; Verna et al., *Cancer and Metastasis Reviews*, 2003, 22, 423-434). Además, la vía de señalización de JAK/STAT es importante en la génesis y diferenciación de las células hematopoyéticas y en la regulación de las respuestas pro y antiinflamatorias e inmunitarias (O'Sullivan et al., *Molecular Immunology* 2007, 44:2497).

Por lo tanto, la vía de JAK/STAT, y en particular los cuatro miembros de la familia JAK, se cree que desempeñan un papel en la patogenia de la respuesta asmática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis y otras enfermedades inflamatorias relacionadas del tracto respiratorio inferior. La vía de JAK/STAT también se ha implicado en desempeñar un papel en las enfermedades/afecciones oculares inflamatorias, que incluyen, pero sin limitación, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis, así como las respuestas alérgicas crónicas. Dado que las citocinas utilizan diferentes patrones de quinasas JAK (O'Sullivan et al., *Mol. Immunol.*, 2007, 44:2497; Murray J., *Immunol.*, 2007, 178: 2623), puede ser útil para los antagonistas de las quinasas JAK con diferentes perfiles de selectividad intrafamiliares en enfermedades asociadas con citocinas particulares o en enfermedades asociadas con mutaciones o polimorfismos en las vías de JAK/STAT.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por una inflamación crónica de las articulaciones. Los pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidor de JAK mostraron que la inhibición de JAK1 y JAK3 bloquea la señalización por múltiples citocinas que son importantes para la función de los linfocitos, incluyendo interleucina -2 (IL-2), IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. [Fleischmann, R. et al., "Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis." *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367, 495-507]. Se supuso que los inhibidores de moléculas pequeñas que inactivan directamente las isoformas de JAK específicas también reducirían no solo los síntomas clínicos de la AR, sino que también suprimirían la regulación por aumento de muchas de las citocinas proinflamatorias que son críticas para impulsar la progresión de la enfermedad en la AR. ["Inhibitors of JAK for the treatment of rheumatoid arthritis: rationale and clinical data." *Clin. Invest.*, 2012, 2 (1), 39-47]

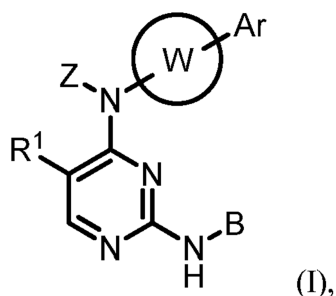
La activación persistente de STAT3 o STAT5 se ha demostrado en un amplio espectro de tumores humanos sólidos, incluyendo carcinomas de mama, pancreático, de próstata, ováricos y hepáticos, así como en la mayoría de los tumores hematopoyéticos, que incluyen linfomas y leucemias. En este contexto, la inactivación de la señalización de JAK/STAT en muchos tumores hematopoyéticos dio como resultado la inhibición de la proliferación celular y/o la inducción de la apoptosis. Aunque STAT3 en las células tumorales puede ser activado por varias quinasas, se ha demostrado que JAK2 es el activador aguas arriba más importante que media la activación de STAT3 en líneas celulares de tumores humanos derivados de varios tumores sólidos [Mohamad Bassam Sonbol, Belal Firwana, Ahmad Zarzour, Mohammad Morad, Vishal Rana and Ramon V. Tiu "Comprehensive review of JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms." *Therapeutic Advances in Hematology*, 2013, 4 (1), 15-35; Hedvat M, Huszar D, Herrmann A, Gozgit J M, Schroeder A, Sheehy A, et al. "The JAK2 inhibitor AZD1480 potently blocks Stat3 signaling and oncogenesis in solid tumors." *Cancer Cell* 2009; 16(6):487-97.]. Por lo tanto, la inhibición de las quinasas JAK puede tener un papel beneficioso en el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

De manera clara, los inhibidores de proteínas quinasas han llamado la atención como una nueva categoría de medicamentos tanto para la inmunodepresión como fármacos antiinflamatorios y para fármacos antineoplásicos. Por tanto, existe la necesidad continua de agentes nuevos o mejorados que inhibían las proteínas quinasas, tales como inhibidores de Aurora, inhibidores de FLT3 e inhibidores de Janus quinasas, que actúen como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos y agentes antitumorales, así como agentes para la prevención y el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, asma, diabetes de tipo I, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, policitemia vera, trombocitopenia esencial, mielofibrosis, trastornos autoinmunitarios de la tiroides, enfermedad de Alzheimer), enfermedades que implican una respuesta inflamatoria hiperactiva (por ejemplo, eccema), alergias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, cáncer (por ejemplo, de próstata, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia, mieloma múltiple) y algunas reacciones inmunitarias (por ejemplo, erupción cutánea o dermatitis de contacto o diarrea) causadas por otros agentes terapéuticos, por citar algunos. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento están dirigidos hacia estas necesidades y otros fines.

Sumario de la invención

La invención proporciona compuestos que inhiben, regulan y/o modulan se utilizan para una o más proteínas quinasas, tales como las actividades de JAK, FLT3 y Aurora quinasa, y son útiles para tratar enfermedades proliferativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, rechazos de trasplantes, y sus comorbilidades. La presente invención también proporciona métodos para preparar el compuesto, métodos de uso de tales compuestos en el tratamiento de dichas enfermedades en mamíferos, especialmente en seres humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos. Los compuestos o la composición farmacéutica desvelada en el presente documento tienen mejores perspectivas para la aplicación clínica. En comparación con los compuestos similares, los compuestos desvelados en el presente documento tienen mejores actividad farmacológica, propiedades farmacocinéticas, propiedades físicas y químicas y/o menor toxicidad. En particular, los compuestos de la presente invención muestran potentes actividades inhibitoras contra las quinasas diana, y selectividad optimizada, y muestran una buena absorción, y una alta biodisponibilidad en experimentos farmacocinéticos *in vivo*.

Específicamente, en un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la Fórmula (I):



- 5 o un estereoisómero, un tautómero, un *N*-óxido, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de W, Ar, Z, B y R¹ es como se define en el presente documento.

En una realización, W es un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros, en el que W está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²;

- 10 Ar es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸;

Z es H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo de 3-12 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R³;

- 15 B es pirazolilo, imidazolilo o indazolilo, en el que B está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁴;

R¹ es H, F, Cl, Br, I, NO₂, N₃, Br, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros, -(CR⁶R⁷)_n-OR^c, -(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵, -O(CR⁶R⁷)_n-R⁵, -N(R^c)C(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b, -C(=NR^c)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -(CR⁶R⁷)_nS(=O)_mR⁵, -N(R^c)S(=O)_mR⁵ o -S(=O)_mNR^aR^b, en el que cada uno del alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂ y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹;

- 20 cada R², R³, R⁴ y R⁸ es independientemente H, F, Cl, Br, I, NO₂, N₃, CN, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -(CR⁶R⁷)_n-OR^c, -(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵, -O(CR⁶R⁷)_n-R⁵, -N(R^c)C(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b, -C(=NR^c)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -(CR⁶R⁷)_nS(=O)_mR⁵, -N(R^c)S(=O)_mR⁵ o -S(=O)_mNR^aR^b, en el que cada uno del alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁹;

- 25 cada R⁵ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹;

- 30 cada R⁶ y R⁷ es independientemente H, F, Cl, Br, I, NO₂, N₃, CN, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, o R⁶ y R⁷ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros o grupo heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹;

- 35 cada R⁹ es independientemente F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, NH₂, OH, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -NH(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₁₂), -NH(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₂), -NH(CH₂)_n-(heterociclilo de 3-12 miembros), -NH(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-12 miembros), -N[(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₁₂)]₂, -N[(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₂)]₂, -N[(CH₂)_n-(heterociclilo de 3-12 miembros)]₂, -N[(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-12 miembros)]₂, -O(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₁₂), -O(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₂), -O(CH₂)_n-(heterociclilo de 3-12 miembros) u -O(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-12 miembros);

- 40 cada R^a, R^b y R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros o -(alquileo C₁-C₄)-(heteroarilo de 5-12 miembros), o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo de 3-8 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros, -

- 45 cada R^a, R^b y R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros o -(alquileo C₁-C₄)-(heteroarilo de 5-12 miembros), o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo de 3-8 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros, -

- 50 cada R^a, R^b y R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros o -(alquileo C₁-C₄)-(heteroarilo de 5-12 miembros), o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo de 3-8 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros, -

- 55 cada R^a, R^b y R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros, -

(alquileo C₁-C₄)-(heteroarilo de 5-12 miembros) y grupo heterociclilo de 3-8 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, CN, N₃, OH, NH₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y alquilamino C₁-C₆;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

5 cada m es independientemente 1 o 2.

En otra realización, Ar es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁸.

10 En una realización, Ar es fenilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridilo, piridonilo, pirimidinilo, pirimidonilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo o triazinilo, en el que Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁸.

15 En otra realización, Z es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heterociclilo de 3-6 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁵.

En una realización, Z es H, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo o ciclobutilo.

20 En otra realización, R¹ es H, F, Cl, Br, CN, N₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 3-6 miembros, -(CR⁶R⁷)_n-OR^c, -(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵, -O(CR⁶R⁷)_n-R⁵, -N(R^c)C(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b o -S(=O)_mNR^aR^b, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

25 En una realización, R¹ es H, F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etiloxilo, *n*-propoxi, *i*-propoxi, metilamino, dimetilamino, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperazinilo, en el que cada uno de los metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etiloxilo, *n*-propoxi, *i*-propoxi, metilamino, dimetilamino, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y piperazinilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

35 En otra realización, cada R², R⁴ y R⁸ es independientemente H, F, Cl, Br, CN, N₃, NO₂, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 3-6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, -(CR⁶R⁷)_n-OR^c, -(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵, -O(CR⁶R⁷)_n-R⁵, -N(R^c)C(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b o -S(=O)_mNR^aR^b, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

40 En una realización, cada R², R⁴ y R⁸ es independientemente H, F, Cl, CN, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etiloxilo, *n*-propoxi, *i*-propoxi, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, -(CR⁶R⁷)_n-OR^c, -(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵, -N(R^c)C(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b o -S(=O)_mNR^aR^b, en el que cada uno de los metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etiloxilo, *n*-propoxi, *i*-propoxi, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

50 En otra realización, cada R⁵ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

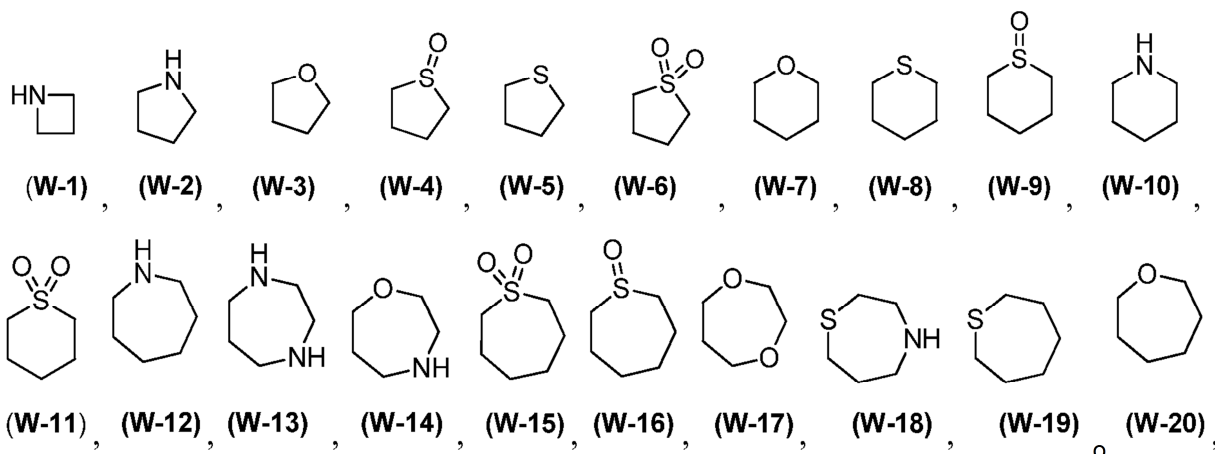
60 En una realización, cada R⁶ y R⁷ es independientemente H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, o R⁶ y R⁷ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros o grupo heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

65 En otra realización, cada R⁹ es independientemente F, Cl, Br, CN, N₃, OH, NH₂, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆,

cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -NH(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(CH₂)_n-fenilo, -NH(CH₂)_n-(heterociclilo de 3-6 miembros), -NH(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-6 miembros), -N[(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₆)]₂, -N[(CH₂)_n-fenilo]₂, -N[(CH₂)_n-(heterociclilo de 3-6 miembros)]₂, -N[(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-6 miembros)]₂, -O(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₆), -O(CH₂)_n-fenilo, -O(CH₂)_n-(heterociclilo de 3-6 miembros) u -O(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-6 miembros).

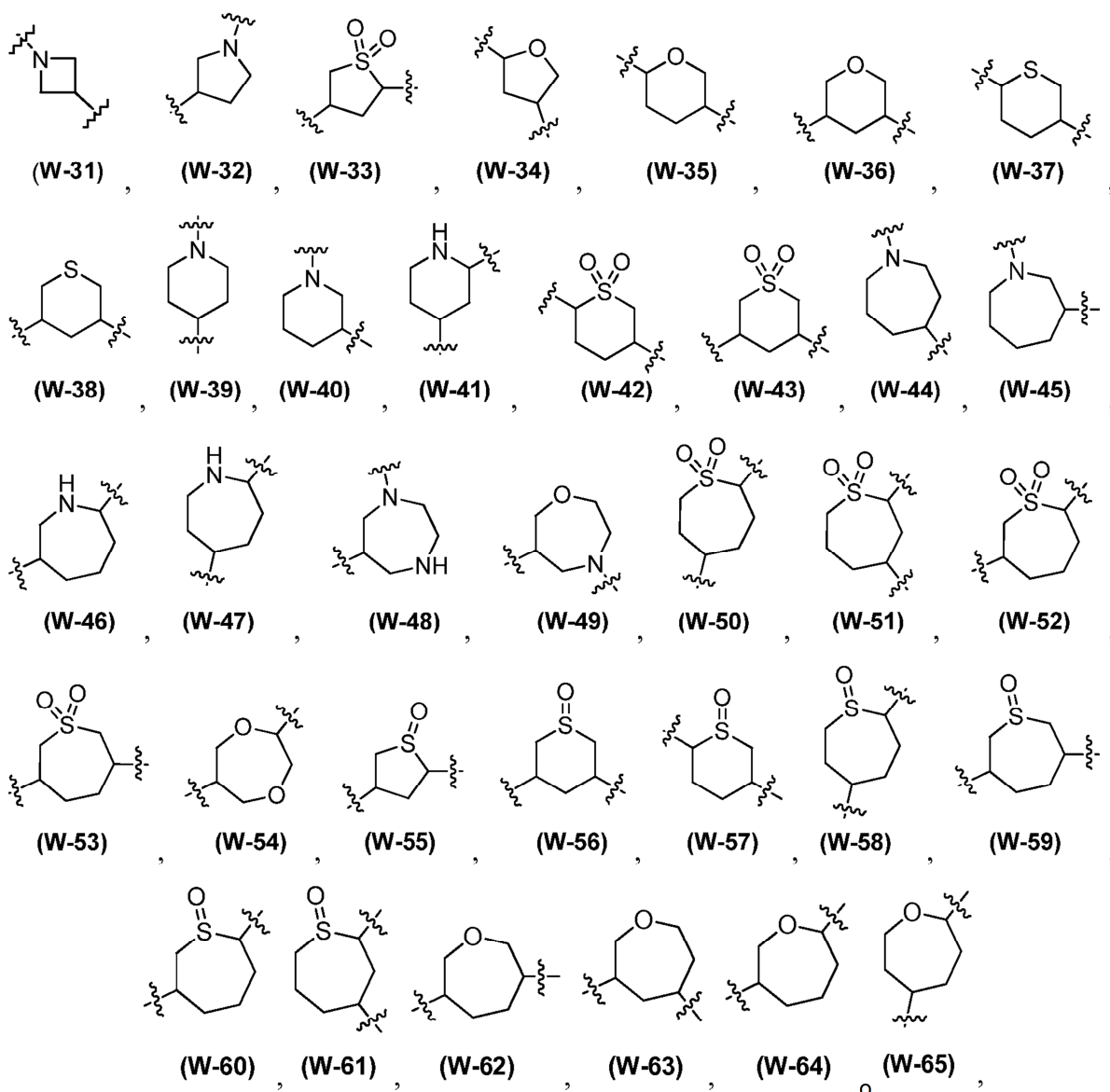
En una realización, cada R^a, R^b y R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -(alqueno C₁-C₂)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alqueno C₁-C₂)-(heterociclilo de 3-6 miembros), fenilo, -(alqueno C₁-C₂)-fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o -(alqueno C₁-C₂)-(heteroarilo de 5-6 miembros) o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo de 3-6 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -(alqueno C₁-C₂)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alqueno C₁-C₂)-(heterociclilo de 3-6 miembros), fenilo, -(alqueno C₁-C₂)-fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y -(alqueno C₁-C₂)-(heteroarilo de 5-6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquilamino C₁-C₄.

En otra realización, W es un anillo heterociclileno monocíclico saturado obtenido a partir de uno de los siguientes compuestos heterocíclicos:



y en el que W está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R².

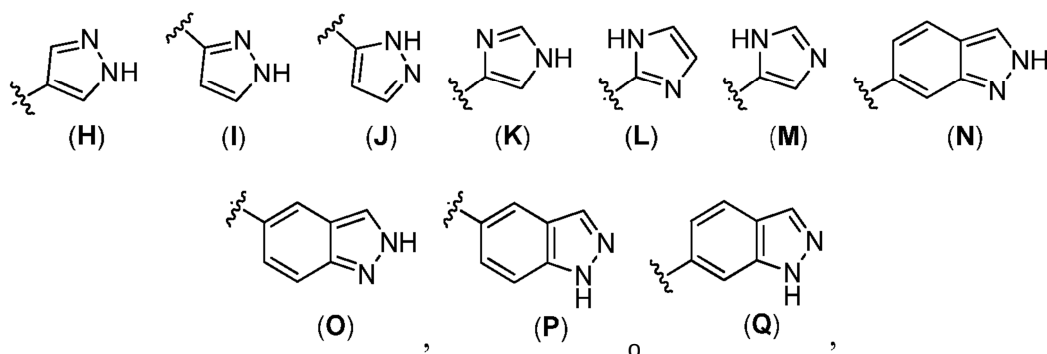
En una realización, W es:



y en el que W está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^2 .

5

En otra realización, B es:



10

y en el que B está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^4 .

15 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto desvelado en el presente documento, y un excipiente, soporte, adyuvante, vehículo farmacéuticamente

aceptable o una combinación de los mismos.

5 En una realización, la composición farmacéutica desvelada en el presente documento que comprende además un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), agonistas β_2 -adrenérgicos, corticoesteroides, agonistas de GR no esteroideos, agentes anticolinérgicos, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, inmunosupresores, inmunomoduladores, agentes para el tratamiento de la aterosclerosis, agentes para el tratamiento de la fibrosis pulmonar y combinaciones de los mismos.

10 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto para su uso en un método de prevención, manejo, tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad mediada por proteína quinasa en un paciente mediante la administración al paciente del compuesto desvelado en el presente documento o la composición farmacéutica desvelada en el presente documento.

15 En una realización, la enfermedad mediada por la proteína quinasa es una enfermedad mediada por JAK-, FLT3 o Aurora.

20 En otra realización, la enfermedad mediada por la proteína quinasa es una enfermedad proliferativa, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad alérgica, una enfermedad inflamatoria o un rechazo al trasplante.

25 En otra realización, la enfermedad mediada por la proteína quinasa es un cáncer, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, lupus sistémico eritematoso, lupus eritematoso cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, diabetes mellitus de tipo I, una enfermedad alérgica de las vías respiratorias, sinusitis, eccema, urticaria, una alergia alimentaria, una alergia al veneno de insectos, síndrome inflamatorio intestinal, enfermedad de Chron, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, rechazo de trasplante de órganos, un rechazo de trasplante de tejido o un rechazo de trasplante de células.

30 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para su uso en la prevención, manejo, tratamiento o atenuación de la gravedad de una enfermedad mediada por una proteína quinasa en un paciente.

35 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el uso del compuesto o composición farmacéutica desvelados en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad alérgica de las vías respiratorias, sinusitis, eccema, urticaria, alergias alimentarias, alergias al veneno de insectos, síndrome inflamatorio intestinal, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, rechazo de trasplante de órganos, rechazo de trasplante de tejido o rechazo de trasplante de células.

45 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto para su uso en un método para modular la actividad de una proteína quinasa con el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento.

En una realización, la proteína quinasa es JAK quinasa, FLT3 quinasa, Aurora quinasa o una combinación de las mismas.

50 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para su uso en la modulación de la actividad de una proteína quinasa.

55 En aún otro aspecto, en el presente documento se proporciona el uso del compuesto o composición farmacéutica desvelados en el presente documento en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de una proteína quinasa.

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan métodos de preparación, separación y purificación de los compuestos representados por la fórmula (I).

60 En aún otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para modular la actividad de la quinasa Janus con el compuesto desvelado en el presente documento la composición farmacéutica desvelada en el presente documento.

65 Los resultados de las pruebas biológicas indican que los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden usar como inhibidores preferibles de las quinasas Janus.

Cualquier realización desvelada en el presente documento puede combinarse con otras realizaciones siempre que no sean contradictorias entre sí, aunque las realizaciones se describen en diferentes aspectos de la invención. Además, cualquier característica técnica en una realización se puede aplicar a la característica técnica correspondiente en otra realización siempre que no sean contradictorias entre sí, aunque las realizaciones se describen en diferentes aspectos de la invención.

Lo anterior únicamente resume ciertos aspectos de la invención y no pretende tener una naturaleza limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen en más detalle a continuación.

10 Descripción detallada de la invención

Definiciones y terminología general

A continuación, se hará referencia con detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas que las acompañan. Se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse en el alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones. El experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que podrían utilizarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada en modo alguno por los métodos y materiales descritos en el presente documento. En el caso de que uno o más de la bibliografía, patentes y materiales similares incorporados difieran o contradigan la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitación los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas o similares, la presente solicitud será la determinante.

Se aprecia que ciertas características de la invención, que son, en aras de la claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse junto con una única realización. Por el contrario, varias características de la invención que, en aras de la brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos científicos y técnicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entendería comúnmente el experto en la materia a la cual pertenece la presente invención. Todas las patentes y publicaciones a las que se hace referencia en el presente documento se incorporan como referencia en su totalidad.

Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS y el *Handbook of Chemistry and Physics*, 75ª Ed. 1994. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica están descritos en Sorrell *et al.*, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito: 1999, y Smith *et al.*, "March's Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York: 2007, todas ellas incorporadas en el presente documento por referencia en su totalidad en presente documento.

Los artículos gramaticales "un", "uno/una" y "el/la", como se usan en el presente documento, se pretende que incluyan "al menos uno" o "uno o más" a menos que se indique lo contrario en el presente documento o sea claramente contradicho por el contexto. Por tanto, los artículos se usan en el presente documento para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un componente" significa uno o más componentes, y por lo tanto, posiblemente, se contempla más de un componente y se puede emplear o usar en una implementación de las realizaciones descritas.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, de sexo masculino o femenino), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un ser humano (incluidos adultos y niños) u otro animal. En una realización, "paciente" se refiere a un humano.

La expresión "comprendiendo/que comprende" ha de interpretarse como abierta, que incluye el componente indicado pero que no excluye otros elementos.

"Estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. Los estereoisómeros incluyen enantiómero, diastereómeros, confórmero (rotámero), isómero geométrico (*cis/trans*), atropisómero, etc.

"Quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse a la compañera de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que se superponen a su compañera de imagen especular.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales o actividades biológicas. La mezcla de diastereómeros puede separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía, tal como HPLC.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento normalmente son acordes con Parker *et al.*, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York y Eliel *et al.*, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994.

Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos *d* y *l* o (+) y (-) se emplean para indicar el sentido en el que el compuesto rota el plano de luz polarizada, significando (-) o *l* que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o *d* es dextrógiro. Un estereoisómero específico puede denominarse como enantiómero, y una mezcla de tales estereoisómeros se llama mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o compuestos desvelados en el presente documento puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (R), (S) o (R,S). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 % de exceso enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95 % de exceso enantiomérico o al menos un 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S).

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los nuevos compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los estereoisómeros posibles o como mezclas de los mismos, tal como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. Pueden prepararse isómeros (R) y (S) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*.

Cualquier mezcla de estereoisómeros resultante puede separarse basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos puros o sustancialmente puros, enantiómeros, diastereómeros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios puede resolverse en las antípodas ópticas por métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un adsorbente quiral. También se pueden preparar enantiómeros preferidos mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); *Principles of Asymmetric Synthesis* (2^a Ed. Robert *et al.*, Elsevier, Oxford, Reino Unido, 2012); Eliel *et al.*, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen *et al.*, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemania, 2007).

El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de energías diferentes que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Cuando es posible la tautomerización (por ejemplo, en solución), puede alcanzarse un equilibrio químico de los tautómeros. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace. Un ejemplo específico de la tautomerización ceto-fenol es la interconversión de tautómeros de pentano-2,4-diona y de 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de la tautomerización es la tautomerización ceto-fenol. Un ejemplo específico de la tautomerización ceto-fenol es la interconversión de tautómeros de piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención.

Tal como se describe en el presente documento, los compuestos divulgados en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados más adelante o según se ilustran mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa se forma intercambiable con la frase "sustituido o sin sustituir". El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede suceder pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos donde el suceso o circunstancia sucede y casos en los que no.

En general, el término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición.

Algunos ejemplos no limitantes de los sustituyentes incluyen D, F, Cl, Br, I, CN, N₃, -CN, -NO₂, -OH, -SH, -NH₂, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, alcoilo, hidroalquilo, alquiltio, alquilamino, aminoalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, $-(CR^6R^7)_n-OR^c$, $-(CR^6R^7)_n-NR^aR^b$, $-(CR^6R^7)_nC(=O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nOC(=O)R^5$, $-O(CR^6R^7)_n-R^5$, $-N(R^c)C(=O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(=O)OR^c$, $-(CR^6R^7)_nC(=O)NR^aR^b$, $-C(=NR^c)NR^aR^b$, $-N(R^c)C(=O)NR^aR^b$, $-(CR^6R^7)_nS(=O)_mR^5$, $-N(R^c)S(=O)_mR^5$ o $-S(=O)_mNR^aR^b$, en el que cada R^a, R^b, R^c, R⁵, R⁶, R⁷, m y n portan las definiciones descritas en el presente documento.

En diversos lugares en la presente memoria descriptiva, se desvelan sustituyentes de compuestos desvelados en el presente documento en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, la expresión "alquilo C₁-C₆" está destinada específicamente a desvelar individualmente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆; la expresión "heterociclo de 4-7 miembros" está destinada específicamente a desvelar individualmente heterociclo de 4 miembros, heterociclo de 5 miembros, heterociclo de 6 miembros y heterociclo de 7 miembros.

En diversos lugares en la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes de unión. Donde la estructura requiere claramente un grupo de unión, las variables de Markush listadas para ese grupo se entiende que son grupos de unión. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de unión y la definición del grupo Markush para esa variable lista "alquilo", "heterociclo" o "arilo" entonces se entiende que el "alquilo", "heterociclo" o "arilo" representa un grupo alquilo, grupo heterociclo o arilo de unión, respectivamente.

La expresión "alquilo" o "grupo alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado, de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar sustituido opcional e independientemente con uno o más de los sustituyentes que se describen a continuación. Salvo que se especifique otra cosa, el grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono. En una realización, el grupo alquilo contiene 1-12 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono. En otra realización más, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono. En otra realización más, el grupo alquilo contiene 1-3 átomos de carbono. El radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquilo incluyen metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, divalente o multivalente, obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la retirada de dos o más átomos de hidrógeno. Salvo que se especifique otra cosa, el grupo alquilo contiene 1-12 átomos de carbono. En una realización, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo contiene 0-4 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo contiene 0-3 átomos de carbono. En otra realización más, el grupo alquilo contiene 1-2 átomos de carbono. El grupo alquilo contiene 0 átomos de carbono se refiere a un enlace sencillo. El grupo alquilo se ilustra mediante metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), isopropileno (-CH(CH₃)CH₂-), y similares.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de 2 a 12 átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp² carbono-carbono, en el que el radical alqueno puede estar sustituido opcional e independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento e incluye radicales que tienen orientaciones "*cis*" y "*trans*" o, como alternativa, orientaciones "*E*" y "*Z*". En una realización, el grupo alqueno contiene 2-8 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alqueno contiene 2-6 átomos de carbono. En otra realización más, el grupo alqueno contiene 2-4 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alqueno incluyen etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂) y similares.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de 2 a 12

átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono. En una realización, el grupo alquinilo contiene 2-8 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquinilo contiene 2-6 átomos de carbono. En otra realización más, el grupo alquinilo contiene 2-4 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquinilo incluyen etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propinilo ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) y similares. El radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido al átomo de carbono principal mediante un átomo de oxígeno. Salvo que se especifique otra cosa, el grupo alcoxi contiene 1-12 átomos de carbono. En una realización, el grupo alcoxi contiene 1-6 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alcoxi contiene 1-4 átomos de carbono. En otra realización más, el grupo alcoxi contiene 1-3 átomos de carbono. El radical alcoxi puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Algunos ejemplos no imitantes de grupos alcoxi incluyen metoxi (MeO , $-\text{OCH}_3$), etoxi (EtO , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1-propoxi ($n\text{-PrO}$, $n\text{-propoxi}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propoxi ($i\text{-PrO}$, $i\text{-propoxi}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butoxi ($n\text{-BuO}$, $n\text{-butoxi}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propoxi ($i\text{-BuO}$, $i\text{-butoxi}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butoxi ($s\text{-BuO}$, $s\text{-butoxi}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propoxi ($t\text{-BuO}$, $t\text{-butoxi}$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentoxi ($n\text{-pentoxi}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentoxi ($-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentoxi ($-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butoxi ($-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butoxi ($-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butoxi ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butoxi ($-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), y similares.

El término "haloalquilo", "haloalquenilo" o "haloalcoxi" se refiere a alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Algunos ejemplos no limitantes de haloalquilo y haloalcoxi incluyen trifluorometilo ($-\text{CF}_3$), trifluorometoxi ($-\text{OCF}_3$), difluoroetilo ($-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$), trifluoroetilo ($-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CFHCHF}_2$) y similares.

El término "hidroxialquilo" e "hidroxialcoxi" se refiere a alquilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más hidroxilo. Algunos ejemplos no limitantes de hidroxialquilo y hidroxialcoxi incluyen hidroximetilo ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 2-hidroxietilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1-hidroxietilo ($-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$), 2-hidroxipropan-2-ilo ($-\text{COH}(\text{CH}_3)_2$), 2-hidrox-2-metilpropilo ($-\text{CH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)_2$), 3-hidroxipropilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2-hidroxipropilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$), hidroximetoxi ($-\text{OCH}_2\text{OH}$) y similares.

La expresión "carbociclo", "carbociclilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un anillo monovalente o multivalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico. En una realización, el carbociclilo se refiere a un sistema de carbobiciclilo que incluye un espiro carbobiciclilo o un carbobiciclilo condensado. Algunos ejemplos no limitantes de grupos carbobiciclilo incluyen cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Otros ejemplos no limitantes de grupo carbociclilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado monovalente o multivalente que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico. El bicicloalquilo se refiere a espiro bicicloalquilo, bicicloalquilo condensado o bicicloalquilo puenteado. En una realización, el cicloalquilo contiene 3-12 átomos de carbono. En otra realización, el cicloalquilo contiene 3-8 átomos de carbono. En otra realización más, el cicloalquilo contiene 3-6 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de cicloalquilo, incluyen el cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ que se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El radical cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

La expresión "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclicileno" o "anillo heterocíclico" según se usan de un modo intercambiable en el presente documento se refiere a un anillo monovalente o multivalente, saturado o parcialmente insaturado, no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene 3-12 átomos en el anillo de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y que puede, salvo que se especifique otra cosa, ser carbono o nitrógeno unido, y de los cuales un grupo $-\text{CH}_2-$ puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo $-\text{C}(=\text{O})-$. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar *N*-óxidos. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar *N*-óxidos. El heterociclilo contiene heterociclilo saturado (es decir heterocicloalquilo) y heterociclilo parcialmente insaturado. El heterociclilo tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo incluyen oxiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tetanilo, pirrolidínilo, pirrolínilo, pirazolinilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, 1,3-dioxolanilo, ditiolanilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidínilo, morfolínilo, tiomorfolínilo, piperazinilo, dioxanilo, tiofanilo, ditianilo, homopiperazinilo, homopiperidínilo, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, oxazepínilo (por ejemplo, 1,4-oxazepínilo, 1,2-oxazepínilo), diazepínilo (por ejemplo, 1,4-diazepínilo, 1,2-diazepínilo), dioxpinilo (por ejemplo, 1,4-dioxpinilo, 1,2-dioxpinilo), tiazepínilo (por ejemplo, 1,4-tiazepínilo, 1,2-tiazepínilo), 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-ilo, 2-azaespiro[4,4]nonanilo, 1,6-dioxaspiro[4,4]nonanilo, 2-azaespiro[4,5]decanilo, 8-azaespiro[4,5]decanilo, 7-azaespiro[4,5]decanilo, 3-azaespiro[5,5]undecanilo, 2-azaespiro[5,5]undecanilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,3-benzodioxolilo,

hexahidrofuro[3,2-*b*]furanilo, decahidroisoquinolinilo, y similares. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo de 3-12 miembros en el que el grupo -CH₂- está reemplazado por un resto -C(=O)- son 2-oxopirrolidinilo, oxo-1,3-tiazolidinilo, 2-piperidinonilo, 3,5-dioxopiperidinilo, y similares. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo de 3-12 miembros en el que el átomo de azufre del anillo está oxidado son sulfolanilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, y similares. El grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

En una realización, heterociclilo se refiere a heterociclilo de 3-8 miembros, que se refiere a un anillo monovalente o multivalente, saturado o parcialmente insaturado, no aromático monocíclico o anillo biciclilo que contiene 3-8 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y que puede, salvo que se especifique otra cosa, ser carbono o nitrógeno unido, y de los cuales un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo -C(=O)-. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar S-óxidos. El heterociclilo de 3-8 miembros contiene heterociclilo saturado y heterociclilo parcialmente insaturado de 3-8 miembros. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar N-óxidos. El heterociclilo de 3-8 miembros tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo de 3-8 miembros incluyen azetidino, oxetano, tietano, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxanilo, tioxanilo, ditianilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo y tiazepinilo. El grupo heterociclilo de 3-8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

En otra realización, el heterociclilo puede ser un heterociclilo de 4 miembros, que se refiere a un anillo monovalente o multivalente, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico no aromático que contiene 4 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y que puede, salvo que se especifique otra cosa, ser carbono o nitrógeno unido, y de los cuales un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo -C(=O)-. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar S-óxidos. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar N-óxidos. El heterociclilo de 4 miembros contiene heterociclilo saturado y heterociclilo parcialmente insaturado de 4 miembros. El heterociclilo de 4 miembros tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo de 4 miembros incluyen azetidino, oxetano, tietano, y similares. El grupo heterociclilo de 4 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

En otra realización, el heterociclilo puede ser un heterociclilo de 5 miembros, que se refiere a un anillo monovalente o multivalente, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico no aromático que contiene 5 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y que puede, salvo que se especifique otra cosa, ser carbono o nitrógeno unido, y de los cuales un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo -C(=O)-. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar S-óxidos. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar N-óxidos. El heterociclilo de 5 miembros contiene heterociclilo saturado y heterociclilo parcialmente insaturado de 5 miembros. El heterociclilo de 5 miembros tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo de 5 miembros incluyen pirrolidinilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, dihidropirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, 1,3-dioxolanilo, ditiolanilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, y similares. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo de 5 miembros en el que el grupo -CH₂- está reemplazado por un resto -C(=O)- son 2-oxopirrolidinilo, oxo-1,3-tiazolidinilo, y similares. Un ejemplo no limitante de heterociclilo de 5 miembros en el que el átomo de azufre del anillo está oxidado es 1,1-dioxotetrahidrotiofenilo. El grupo heterociclilo de 5 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

En otra realización, el heterociclilo puede ser un heterociclilo de 6 miembros, que se refiere a un anillo monovalente o multivalente, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico no aromático que contiene 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y que puede, salvo que se especifique otra cosa, ser carbono o nitrógeno unido, y de los cuales un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo -C(=O)-. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar S-óxidos. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar N-óxidos. El heterociclilo de 6 miembros contiene heterociclilo saturado y heterociclilo parcialmente insaturado de 6 miembros. El heterociclilo de 6 miembros tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo de 6 miembros incluyen tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxanilo, tioxanilo, ditianilo, y similares. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo de 6 miembros en el que el grupo -CH₂- está reemplazado por un resto -C(=O)- incluyen 2-piperidinonilo, 3,5-dioxopiperidinilo, 1,2-oxazinanilo, 1,2-tiazinanilo, hexahidropiridazinilo, y similares. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo de 6 miembros en el que el átomo de azufre del anillo está oxidado son 1,1-dioxotiomorfolinilo, 1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiranilo, y similares. El grupo heterociclilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

En otra realización, el heterociclilo puede ser un heterociclilo de 7 miembros, que se refiere a un anillo monovalente

o multivalente, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico no aromático que contiene 7 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y que puede, salvo que se especifique otra cosa, ser carbono o nitrógeno unido, y de los cuales un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo -C(=O)-. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar S-óxidos. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar N-óxidos. El heterociclilo de 7 miembros contiene heterociclilo saturado y heterociclilo parcialmente insaturado de 7 miembros. El heterociclilo de 7 miembros tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo de 7 miembros incluyen homopiperazinilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo (1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazepinilo), diazepinilo (1,4-diazepinilo, 1,2-diazepinilo), dioxpinilo (1,4-dioxpinilo, 1,2-dioxpinilo), tiazepinilo (1,4-tiazepinilo, 1,2-tiazepinilo), y similares. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclilo de 7 miembros en el que el grupo -CH₂- está reemplazado por un resto -C(=O)- incluyen 7-oxoazepanilo, y similares. Unos ejemplos no limitantes del heterociclilo en el que el átomo de azufre del anillo está oxidado son 1,1-dioxotiepanilo, y similares. El grupo heterociclilo de 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

En otra realización, el heterociclilo puede ser heterociclilo de 3-6 miembros, que se refiere a un anillo monovalente o multivalente, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico no aromático que contiene 3-6 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y de los cuales pueden, salvo que se especifique otra cosa, ser carbono o nitrógeno unido, y de los cuales un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo -C(=O)-. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar S-óxidos. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar N-óxidos. El heterociclilo de 3-6 miembros tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula y el grupo heterociclilo de 3-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

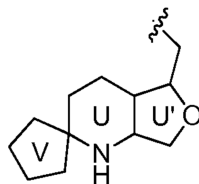
En otra realización, el heterociclilo puede ser heterociclilo de 4-6 miembros, que se refiere a un anillo monovalente o multivalente, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico no aromático que contiene 4-6 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y de los cuales pueden, salvo que se especifique otra cosa, ser carbono o nitrógeno unido, y de los cuales un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo -C(=O)-. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar S-óxidos. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar N-óxidos. El heterociclilo de 4-6 miembros tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula y el grupo heterociclilo de 4-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

En otra realización, el heterociclilo puede ser un anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 4-7 miembros, que se refiere a un anillo monocíclico saturado, monovalente o multivalente, que contiene 4-7 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y de los cuales pueden, salvo que se especifique otra cosa, ser carbono o nitrógeno unido, y de los cuales un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo -C(=O)-. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar S-óxidos. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar N-óxidos. El anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 4-7 miembros tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula. El anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 4-7 miembros contiene un anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 4 miembros, un anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 5 miembros, un anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 6 miembros y un anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 7 miembros. El anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 4-7 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Algunos ejemplos no limitantes de anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 4-7 miembros incluyen, un anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 4 miembros, tal como azetidino, oxetanilo, tietanilo; un anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 5 miembros, tal como pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 1,3-dioxolanilo, ditiolanilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo; un anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 6 miembros, tal como 1,2-oxazinanilo, 1,2-tiazinanilo, hexahidropiridazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxanilo, tioxanilo, ditianilo; un anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 7 miembros, tal como homopiperazinilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo (1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazepinilo), diazepinilo (1,4-diazepinilo, 1,2-diazepinilo), dioxpinilo (1,4-dioxpinilo, 1,2-dioxpinilo), tiazepinilo (1,4-tiazepinilo, 1,2-tiazepinilo), y similares. Algunos ejemplos no limitantes de anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 4-7 miembros en el que el grupo -CH₂- está reemplazado por un resto -C(=O)- son 2-oxopirrolidinilo, oxo-1,3-tiazolidinilo, 2-piperidinonilo, 3,5-dioxopiperidinilo, y similares. Algunos ejemplos no limitantes de anillo heterocicilileno monocíclico saturado de 4-7 miembros en el que el átomo de azufre del anillo está oxidado son sulfolanilo, 1,1-dioxotetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiranilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, y similares.

Las expresiones "anillo bicíclico condensado" y "biciclilo condensado" se refieren de forma intercambiable a un sistema de anillo puenteado monovalente o multivalente saturado o parcialmente insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicíclico que no es aromático. Un sistema de este tipo puede contener una insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura principal (pero puede tener una sustitución aromática en la misma).

Las expresiones "espiro biciclilo" y "espiro bicíclico" se usan de forma intercambiable y se refieren a un sistema de anillo monovalente o multivalente, saturado o parcialmente insaturado, en el que un anillo que se origina a partir de un carbono anular particular de otro anillo. Por ejemplo, como se muestra posteriormente en la Estructura a, un sistema saturado (anillo U y U') se denomina "biciclilo condensado", mientras que el anillo V y el anillo U comparten un átomo entre los dos sistemas de anillo saturado, que se denomina como "espiro biciclilo". Cada anillo en el biciclilo condensado o el espiro biciclilo puede ser tanto un carbociclilo como un heterociclilo, y cada anillo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.



Estructura a

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo saturado monovalente o multivalente que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo como un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno.

La expresión "de n miembros" donde n es un número entero describe normalmente el número de átomos que forman el anillo en un resto en el que el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de heterocicloalquilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo es un ejemplo de un grupo carbociclilo de 10 miembros.

El término "insaturado" se refiere a un resto que tiene una o más unidades de insaturación.

El término "heteroátomo" se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

El término "halógeno" se refiere a Flúor (F), Cloro (Cl), Bromo (Br) o Yodo (I).

El término "azido" o "N₃" se refiere a un resto azida. Este radical puede unirse, por ejemplo, a un grupo metilo para formar azidometano (metil azida, MeN₃); o unirse a un grupo fenilo para formar fenilazida (PhN₃).

El término "arilo" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de 6 a 14 miembros de anillo, preferentemente, de 6 a 12 miembros de anillo, y más preferentemente de 6 a 10 miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo y que tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula. El término "arilo" puede usarse de un modo intercambiable con la expresión "anillo arilo" o "anillo carbocíclico aromático". Algunos ejemplos no limitantes del grupo arilo incluirían fenilo, naftilo y antracenilo. El radical arilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

La expresión "heteroarilo" o "anillo heteroaromático" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de 5 a 12 miembros de anillo, preferentemente, de 5 a 10 miembros de anillo y más preferentemente de 5 a 6 miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo aromático en el sistema contiene uno o más heteroátomos, en el que cada anillo en el sistema contiene de 5 a 7 miembros de anillo y que tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula. El término "heteroarilo" puede usarse de un modo intercambiable con la expresión "anillo heteroarilo" o la expresión "anillo heteroaromático". En una realización, heteroarilo se refiere a un heteroarilo de 5-12 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. En otra realización, heteroarilo se refiere a un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. En otra realización, heteroarilo se refiere a un heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. Los radicales heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Algunos ejemplos no limitantes del grupo heteroarilo de 5-12 miembros incluyen los siguientes heteroarilo biciclilo: benzoimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo), isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, 4-isoquinolinilo), indazolilo (por ejemplo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo,

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo y [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, purinilo, y similares. El grupo heteroarilo de 5-12 miembros también incluye grupo heteroarilo de 5-6 miembros. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heteroarilo de 5-6 miembros incluyen furanilo (por ejemplo, 2-furanilo, 3-furanilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridonilo, pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), pirimidonilo, pirimidindionilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (2-pirazinilo, 3-pirazinilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo), pirazonilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, y similares.

El término "azolilo" se refiere a un sistema de anillo heteroarilo de 5 o 9 miembros que contiene dos heteroátomos y en el que al menos un heteroátomo es un átomo de nitrógeno. Algunos ejemplos no limitantes de anillos azolilo de 5 miembros incluyen pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, diazolilo, triazolilo, y similares. Algunos ejemplos no limitantes de anillos azolilo de 9 miembros incluyen indazolilo, pirazolopiridinilo, 1*H*-benzo[*d*]imidazolilo, y similares.

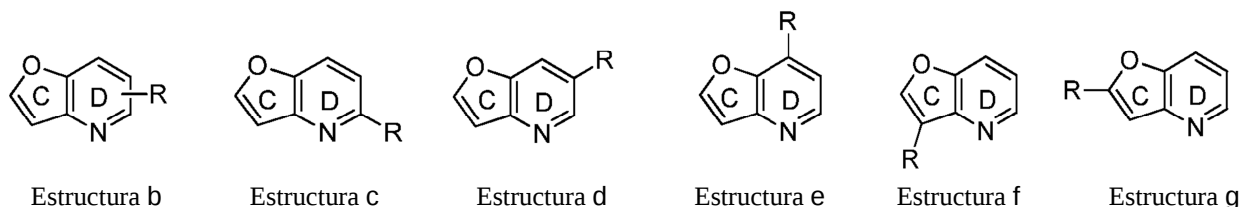
El término "carboxi" o "carboxilo", independientemente de que se use solo o con otros términos, tales como "carboxialquilo", se refieren a -CO₂H. El término "carbonilo", independientemente de que se use solo o con otros términos, tal como "aminocarbonilo", representa -(C=O)-.

El término "alquilamino" abarca "*N*-alquilamino" y "*N,N*-dialquilamino" donde los grupos amino están independientemente sustituidos con un radical alquilo o con dos radicales alquilo, respectivamente. En una realización, el alquilamino tiene uno o más radicales alquilo de uno a doce átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. En otra realización, el alquilamino son radicales de "alquilamino inferior" que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. En otra realización, alquilamino son radicales alquilamino que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. En otra realización más, alquilamino son radicales alquilamino que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Algunos ejemplos no limitantes de alquilamino incluyen *N*-metilamino (-NHCH₃), *N*-etilamino, *N,N*-dimetilamino (-NH(CH₃)₂), *N,N*-dietilamino, *N*-etilpropan-2-amino, y similares.

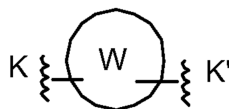
El término "arilamino" se refiere a grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tal como *N*-fenilamino. Los radicales arilamino pueden sustituirse adicionalmente en la parte de anillo de arilo del radical.

El término "aminoalquilo" se refiere a radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente doce átomos de carbono, cualquiera de los cuales puede sustituirse con uno o más radicales amino. En una realización, el aminoalquilo tiene 1-12 átomos de carbono y uno o más radicales amino. En otra realización, los radicales aminoalquilo son radicales "aminoalquilo inferior" que tienen 1-6 átomos de carbono y uno o más radicales amino. En otra realización, aminoalquilo tiene 1-4 átomos de carbono y uno o más radicales amino. En otra realización más, aminoalquilo tiene 1-3 átomos de carbono y uno o más radicales amino. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo.

Tal como se describe en el presente documento, un enlace representado a partir de un sustituyente al centro de un anillo dentro de un sistema de anillo (como se muestra en las siguientes Estructuras b-g) representa la sustitución del sustituyente en cualquier posición sustituible en el sistema de anillo. Por ejemplo, como se represente más adelante, La Estructura b representa una sustitución posible en cualquiera de las posiciones en el anillo C y el anillo D mostrados en la Estructura c ~ Estructura g.

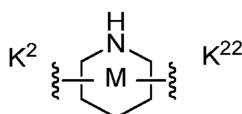


Tal como se describe en el presente documento, dos enlaces conectores representados a partir del centro de un anillo dentro de un sistema de anillo (como se muestra en la Estructura h) representa la conexión de los enlaces conectores unidos al resto de la molécula en cualquiera de las dos posiciones sustituibles en el sistema de anillo, y los dos puntos de conexión (K y K') pueden intercambiarse. Por ejemplo, la Estructura h representa la conexión posible unida al resto de la molécula en dos cualquiera de las posiciones en el anillo W.

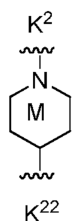


Estructura h

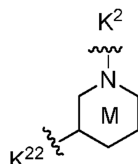
Por ejemplo, dos enlaces conectores dibujados desde el centro de una piperidina (como se muestra en la Estructura j) representan la conexión de los enlaces conectores unidos al resto de la molécula en dos posiciones sustituibles cualesquiera en el anillo de piperidina, y los dos puntos de conexión (K^2 y K^{22}) pueden intercambiarse. La Estructura j representa una conexión posible unida al resto de la molécula en dos cualquiera de las posiciones en el anillo M (como se muestra en la Estructura j-1-Estructura j-12).



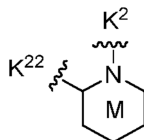
Estructura j



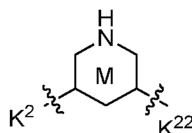
Estructura j-1



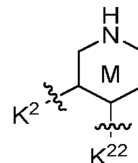
Estructura j-2



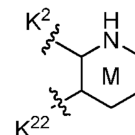
Estructura j-3



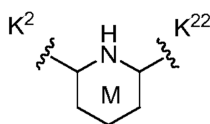
Estructura j-4



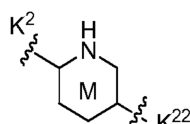
Estructura j-5



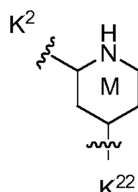
Estructura j-6



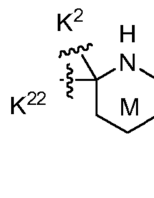
Estructura j-7



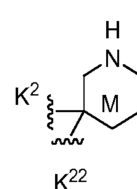
Estructura j-8



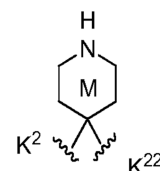
Estructura j-9



Estructura j-10



Estructura j-11



Estructura j-12

La expresión "grupo protector" o "PG" se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras que reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxi-carbonilo (BOC, Boc), benciloxicarbonilo (CBZ, Cbz) y 9-fluorenilmetileno-carbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi habituales incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoxi-metilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)-etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)-etilo, 2-(difenilfosfin)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véanse T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991; y P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005.

El término "profármaco", como se usa en el presente documento, representa un compuesto que se transforma *in vivo* en un compuesto de Fórmula (I). Puede efectuarse una transformación de este tipo, por ejemplo, por hidrólisis en sangre o por transformación enzimática de la forma de profármaco a la forma parental en sangre o tejido. Los profármacos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden ser, por ejemplo, ésteres. Los ésteres que pueden utilizarse como profármacos en la presente invención son ésteres de fenilo, ésteres alifáticos ($\text{C}_1\text{-C}_{24}$), ésteres de aciloximetilo, carbonatos, carbamatos y ésteres de aminoácidos. Por ejemplo, un compuesto desvelado en el presente documento que contiene un grupo OH puede acilarse en esta posición en su forma de profármaco. Otras formas de profármaco incluyen fosfatos, tales como, por ejemplo, aquellos fosfatos resultantes de la fosfonación de un grupo OH en el compuesto parental. Se proporcionar un análisis minucioso de profármacos en

Higuchi et al., Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, A.C.S. Symposium Series; Roche et al., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987; Rautio et al., Prodrugs: Design and Clinical Applications, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2008, 7, 255-270, y Hecker et al., Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 2328-2345, todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

Un "metabolito" se refiere a un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y su actividad se determina usando ensayos como los descritos en el presente documento.

Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado. En consecuencia, la invención incluye metabolitos de los compuestos desvelados en el presente documento, incluyendo los compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto desvelado en el presente documento con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto desvelado en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al., describe en detalle sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1- 19, que se incorpora en el presente documento por referencia. Algunos ejemplos no limitantes de sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico.

Otros ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales valerato y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables obtenidas a partir de bases adecuadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_1-C_4)_4$. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos divulgados en el presente documento. Los productos solubles en agua o aceite o dispersables pueden obtenerse mediante dicha cuaternización. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Los ejemplos adicionales de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato C_1-C_8 y arilo sulfonato.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto desvelado en el presente documento. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluyendo los que pueden no ser discernibles por el paciente. En otra realización más, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra realización más, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

"Trastorno/enfermedad inflamatoria" como se usa en el presente documento puede referirse a cualquier enfermedad, trastorno o síndrome en el que una respuesta inflamatoria excesiva o no regulada conduce a síntomas inflamatorios excesivos, daños en el tejido del huésped o pérdida de la función del tejido. "Trastorno/enfermedad inflamatoria" también se refiere a un estado patológico mediado por la afluencia de leucocitos y/o quimiotaxis de neutrófilos.

"Inflamación", como se usa en el presente documento, se refiere a una respuesta protectora provocada por la lesión o destrucción de tejidos., que sirve para destruir, diluir, o separar (secuestrar) tanto el agente lesivo como el tejido dañado. La inflamación se asocia notablemente con la afluencia de leucocitos y/o quimiotaxis de neutrófilos. La inflamación puede ser el resultado de la infección con organismos patógenos y virus y de medios no infecciosos, como traumatismo o reperfusión después de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, respuesta inmune a un antígeno extraño y respuestas autoinmunes. En consecuencia, los trastornos inflamatorios susceptibles de

tratamiento con compuestos desvelados en el presente documento comprenden trastornos asociados con reacciones del sistema de defensa específico, así como con reacciones del sistema de defensa no específico.

El "sistema de defensa específico" se refiere al componente del sistema inmunológico que reacciona ante la presencia de antígenos específicos. Los ejemplos de inflamación que son el resultado de una respuesta del sistema de defensa específico incluyen la respuesta clásica a antígenos extraños, enfermedades autoinmunes y respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado mediada por linfocitos T. Enfermedades inflamatorias crónicas, el rechazo de tejidos y órganos trasplantados sólidos, por ejemplo, trasplantes de riñón y médula ósea, y enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), son ejemplos adicionales de reacciones inflamatorias del sistema de defensa específico.

"Enfermedad autoinmunitaria", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier grupo de trastornos en los que la lesión tisular está asociada con respuestas humorales o mediadas por células a los propios constituyentes del cuerpo.

"Enfermedad alérgica" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier síntoma, daño tisular o pérdida de la función tisular resultante de la alergia. "Enfermedad artrítica", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier enfermedad que se caracteriza por lesiones inflamatorias de las articulaciones atribuibles a diversas etiologías. "Dermatitis", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera de una gran familia de enfermedades de la piel que se caracterizan por inflamación de la piel atribuible a diversas etiologías.

"Rechazo de trasplante", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier reacción inmunitaria dirigida contra tejido injertado, tales como órganos o células (por ejemplo, médula ósea), caracterizada por una pérdida de función de los tejidos injertados y circundantes, dolor, hinchazón, leucocitosis y trombocitopenia. Los métodos terapéuticos de la presente invención incluyen métodos para el tratamiento de trastornos asociados con la activación celular inflamatoria.

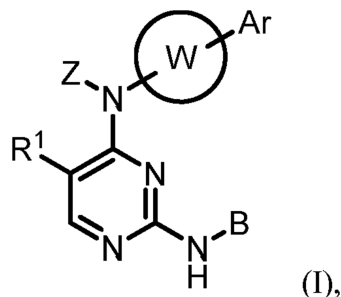
Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza normalmente por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o tumores malignos linfoides. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico ("CPNM"), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovarios, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma del pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

DESCRIPCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

En la presente invención, se desvelan nuevos compuestos que son inhibidores de la actividad de proteína quinasa, en particular JAK quinasa, FLT3 quinasa y actividad de Aurora quinasa. Los compuestos que son inhibidores de proteína quinasa pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de quinasa inadecuada, en particular JAK quinasa inadecuada, FLT3 quinasa y actividad de Aurora quinasa, por ejemplo en el tratamiento y prevención de enfermedades mediadas por JAK quinasa, FLT3 quinasa y Aurora quinasa que implican rutas de señalización. Tales enfermedades incluyen enfermedad proliferativa, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, rechazo de trasplante y sus comorbilidades. En particular, un compuesto de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis por lupus, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad alérgica de las vías respiratorias, sinusitis, eccema, urticaria, alergias alimentarias, alergias al veneno de insecto, síndrome inflamatorio intestinal, enfermedad de Chron, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, rechazo de trasplante de órganos, rechazo de trasplante de tejidos, rechazo de trasplante de células, por citar algunos.

En una realización, los compuestos desvelados en el presente documento pueden mostrar actividades inhibitoras potentes frente a una o más proteína quinasas.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la Fórmula (I):



- 5 o un estereoisómero, un tautómero, un *N*-óxido, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de W, Ar, Z, B y R¹ es como se define en el presente documento.

En una realización, W es un anillo heterociclileno monocíclico saturado de 4-7 miembros, en el que W está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²;

- 10 Ar es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸;

Z es H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo de 3-12 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R³;

- 15 B es pirazolilo, imidazolilo o indazolilo, en el que B está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁴;

R¹ es H, F, Cl, Br, I, NO₂, N₃, CN, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros, -(CR⁶R⁷)_n-OR^c, -(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵, -O(CR⁶R⁷)_n-R⁵, -N(R^c)C(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b, -C(=NR⁶)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -(CR⁶R⁷)_nS(=O)_mR⁵, -N(R^c)S(=O)_mR⁵ o -S(=O)_mNR^aR^b, en el que cada uno del alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂ y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹;

- 20 cada R², R³, R⁴ y R⁸ es independientemente H, F, Cl, Br, I, NO₂, N₃, CN, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -(CR⁶R⁷)_n-OR^c, -(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵, -O(CR⁶R⁷)_n-R⁵, -N(R^c)C(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b, -C(=NR⁶)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -(CR⁶R⁷)_nS(=O)_mR⁵, -N(R^c)S(=O)_mR⁵ o -S(=O)_mNR^aR^b, en el que cada uno del alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁹;

- 25 cada R⁵ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹;

- 30 cada R⁶ y R⁷ es independientemente H, F, Cl, Br, I, NO₂, N₃, CN, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, o R⁶ y R⁷ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros o grupo heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹;

- 35 cada R⁹ es independientemente F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, NH₂, OH, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂, alquilamino C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -NH(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₁₂), -NH(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₂), -NH(CH₂)_n-(heterociclilo de 3-12 miembros), -NH(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-12 miembros), -N[(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₁₂)]₂, -N[(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₂)]₂, -N[(CH₂)_n-(heterociclilo de 3-12 miembros)]₂, -N[(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-12 miembros)]₂, -O(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₁₂), -O(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₂), -O(CH₂)_n-(heterociclilo de 3-12 miembros) u -O(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-12 miembros);

- 40 cada R^a, R^b y R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros o -(alquileo C₁-C₄)-(heteroarilo de 5-12 miembros), o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo de 3-8 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros, -

- 45 cada R^a, R^b y R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros o -(alquileo C₁-C₄)-(heteroarilo de 5-12 miembros), o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo de 3-8 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros, -

- 50 cada R^a, R^b y R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros o -(alquileo C₁-C₄)-(heteroarilo de 5-12 miembros), o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo de 3-8 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros, -

- 55 cada R^a, R^b y R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros o -(alquileo C₁-C₄)-(heteroarilo de 5-12 miembros), o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo de 3-8 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquileo C₁-C₄)-(heterociclilo de 3-6 miembros), arilo C₆-C₁₂, -(alquileo C₁-C₄)-(arilo C₆-C₁₂), heteroarilo de 5-12 miembros, -

(alquileo C₁-C₄)-(heteroarilo de 5-12 miembros) y grupo heterociclilo de 3-8 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, CN, N₃, OH, NH₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y alquilamino C₁-C₆;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

5 cada m es independientemente 1 o 2.

En otra realización, Ar es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁸.

10 En una realización, Ar es fenilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridilo, piridonilo, pirimidinilo, pirimidonilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo o triazinilo, en el que Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁸.

15 En otra realización, Z es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heterociclilo de 3-6 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁵.

En una realización, Z es H, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo o ciclobutilo.

20 En otra realización, R¹ es H, F, Cl, Br, CN, N₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 3-6 miembros, -(CR⁶R⁷)_n-OR^c, -(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵, -O(CR⁶R⁷)_n-R⁵, -N(R^c)C(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b o -S(=O)_mNR^aR^b, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

25 En una realización, R¹ es H, F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etiloxilo, *n*-propoxi, *i*-propoxi, metilamino, dimetilamino, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperazinilo, en el que cada uno de los metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etiloxilo, *n*-propoxi, *i*-propoxi, metilamino, dimetilamino, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y piperazinilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

35 En otra realización, cada R², R⁴ y R⁸ es independientemente H, F, Cl, Br, CN, N₃, NO₂, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 3-6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, -(CR⁶R⁷)_n-OR^c, -(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵, -O(CR⁶R⁷)_n-R⁵, -N(R^c)C(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b o -S(=O)_mNR^aR^b, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

40 En una realización, cada R², R⁴ y R⁸ es independientemente H, F, Cl, CN, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etiloxilo, *n*-propoxi, *i*-propoxi, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, -(CR⁶R⁷)_n-OR^c, -(CR⁶R⁷)_n-NR^aR^b, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁵, -N(R^c)C(=O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR^c, -(CR⁶R⁷)_nC(=O)NR^aR^b o -S(=O)_mNR^aR^b, en el que cada uno de los metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etiloxilo, *n*-propoxi, *i*-propoxi, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

50 En otra realización, cada R⁵ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

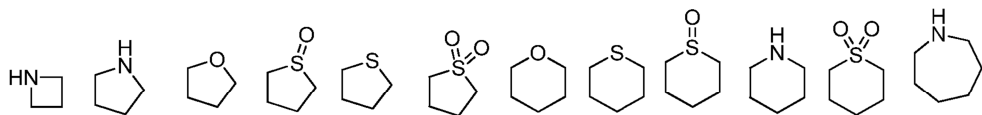
60 En una realización, cada R⁶ y R⁷ es independientemente H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, o R⁶ y R⁷ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros o grupo heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

65 En otra realización, cada R⁹ es independientemente F, Cl, Br, CN, N₃, OH, NH₂, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆,

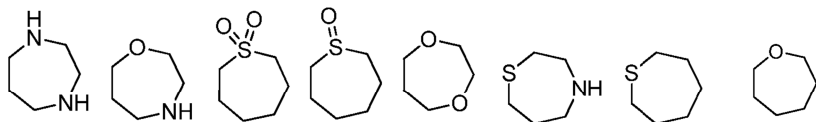
cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -NH(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(CH₂)_n-fenilo, -NH(CH₂)_n-(heterociclilo de 3-6 miembros), -NH(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-6 miembros), -N[(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₆)]₂, -N[(CH₂)_n-fenilo]₂, -N[(CH₂)_n-(heterociclilo de 3-6 miembros)]₂, -N[(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-6 miembros)]₂, -O(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₆), -O(CH₂)_n-fenilo, -O(CH₂)_n-(heterociclilo de 3-6 miembros) u -O(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-6 miembros).

En una realización, cada R^a, R^b y R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₄, alqulenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquleno C₁-C₂)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquleno C₁-C₂)-(heterociclilo de 3-6 miembros), fenilo, -(alquleno C₁-C₂)-fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o -(alquleno C₁-C₂)-(heteroarilo de 5-6 miembros) o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo de 3-6 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₄, alqulenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquleno C₁-C₂)-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 3-6 miembros, -(alquleno C₁-C₂)-(heterociclilo de 3-6 miembros), fenilo, -(alquleno C₁-C₂)-fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y -(alquleno C₁-C₂)-(heteroarilo de 5-6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquilamino C₁-C₄.

En otra realización, W es un anillo heterociclileno monocíclico saturado obtenido a partir de uno de los siguientes compuestos heterocíclicos:



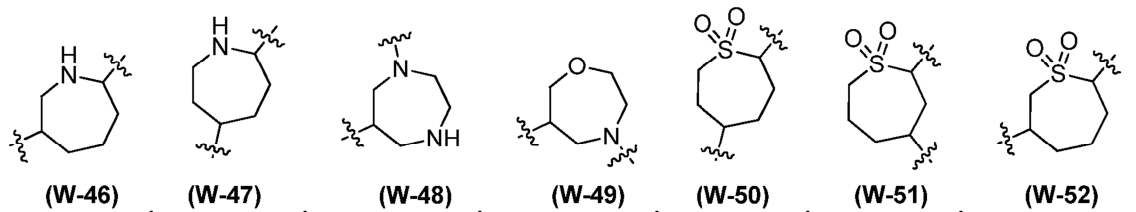
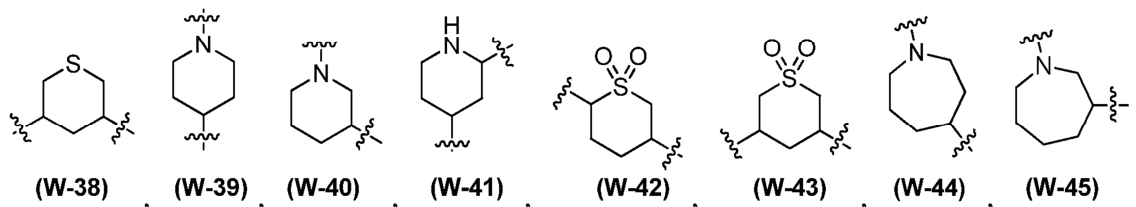
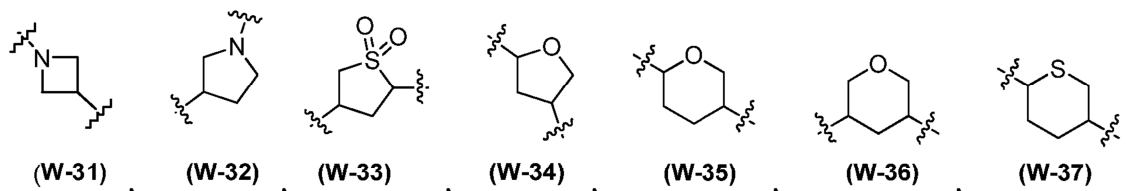
(W-1), (W-2), (W-3), (W-4), (W-5), (W-6), (W-7), (W-8), (W-9), (W-10), (W-11), (W-12),

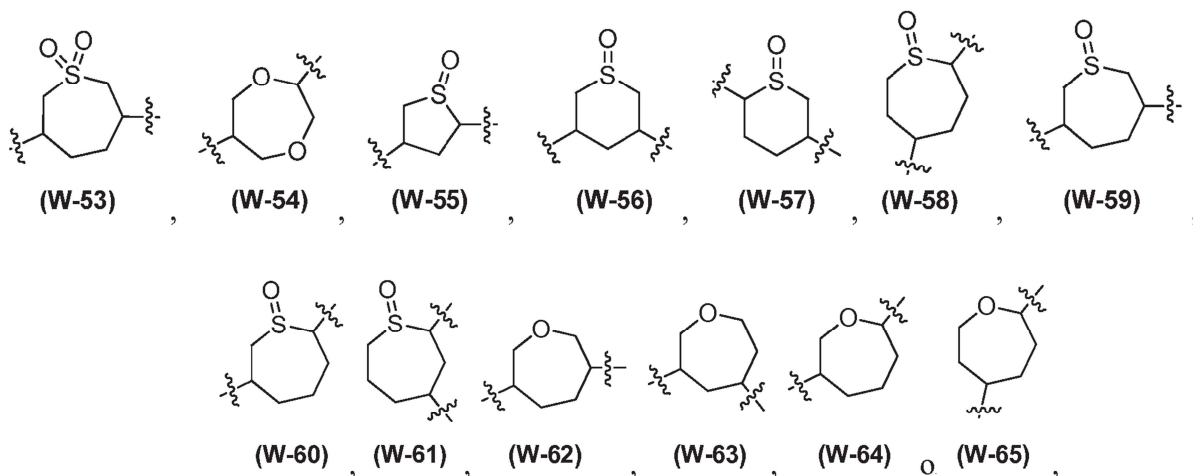


(W-13), (W-14), (W-15), (W-16), (W-17), (W-18), (W-19), (W-20),

y en el que W está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R².

En una realización, W es:

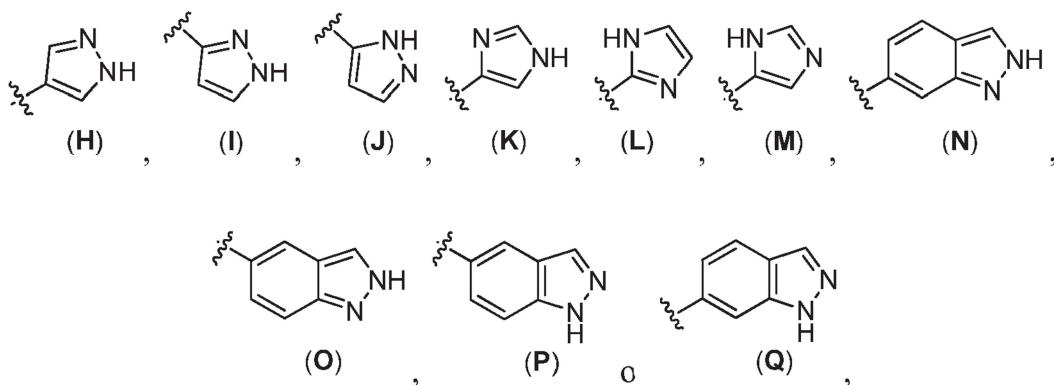




y en el que W está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^2 .

5

En otra realización, B es:

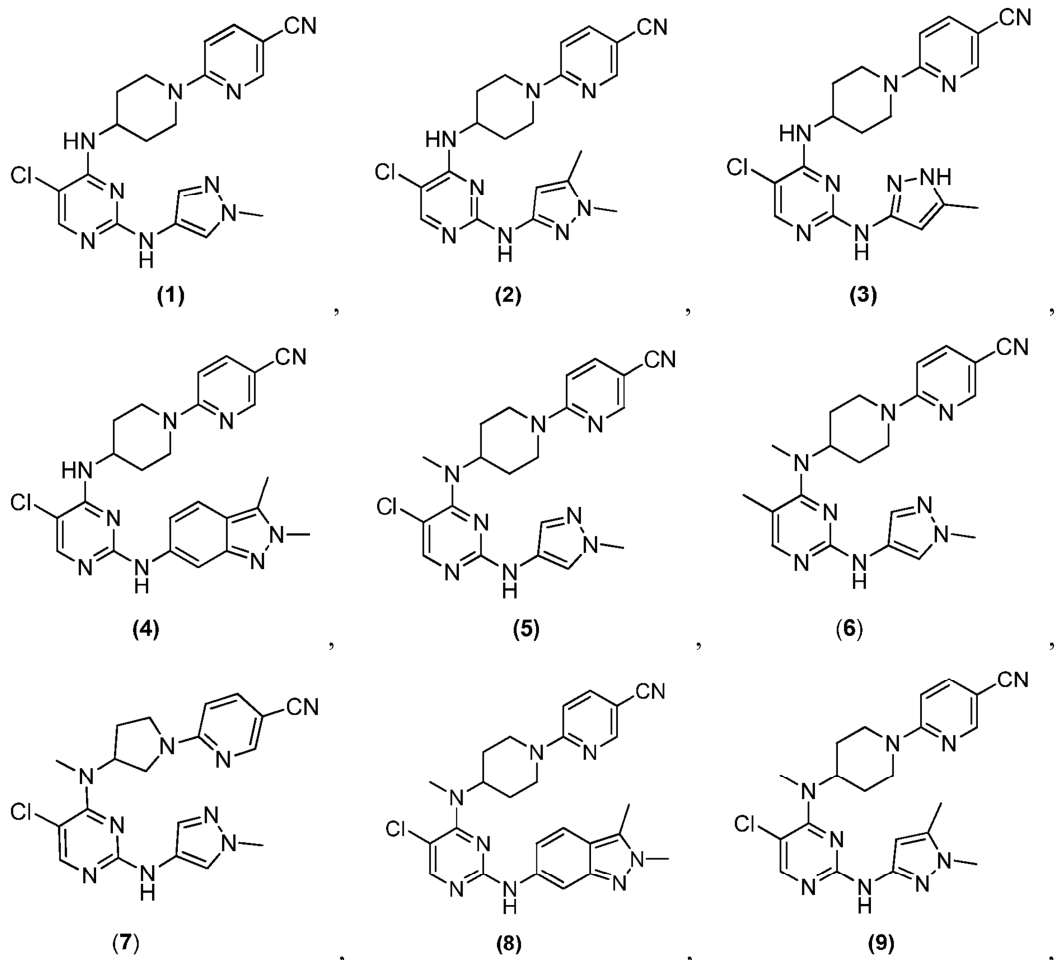


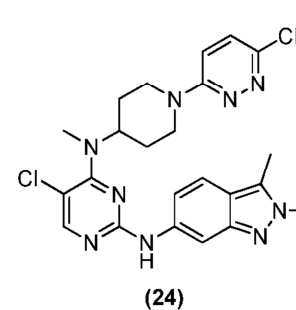
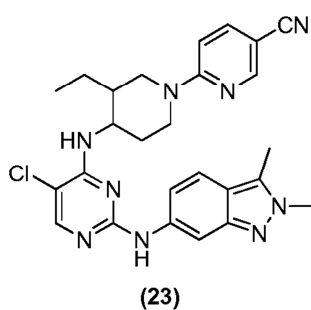
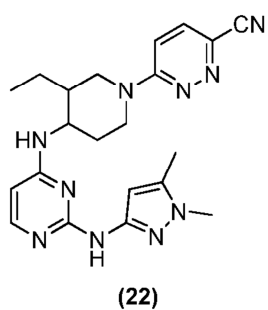
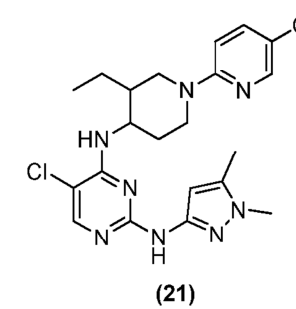
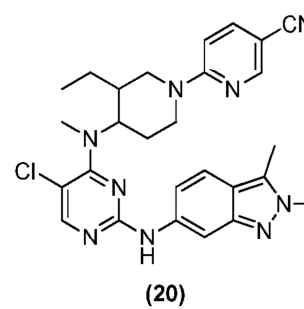
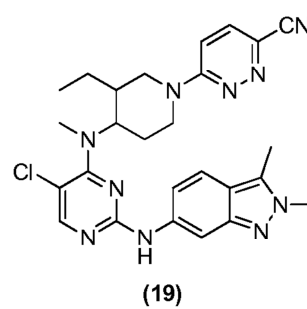
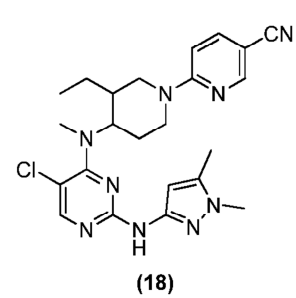
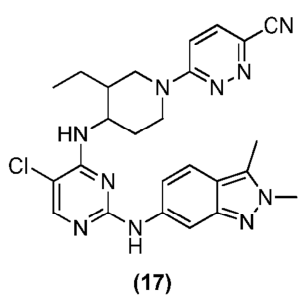
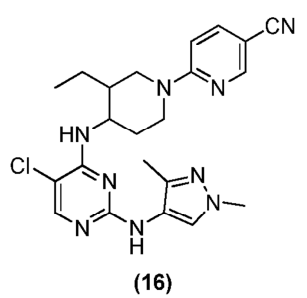
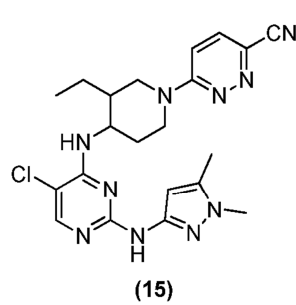
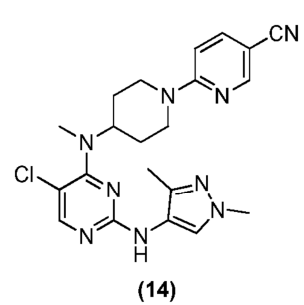
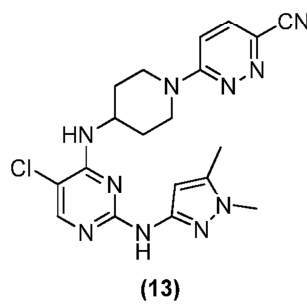
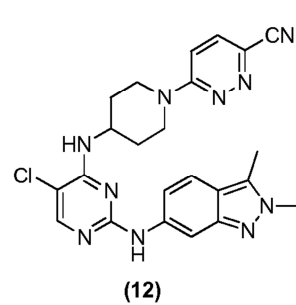
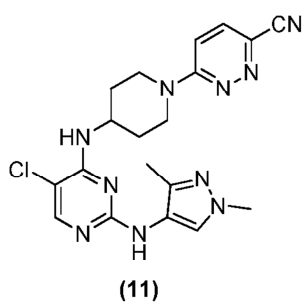
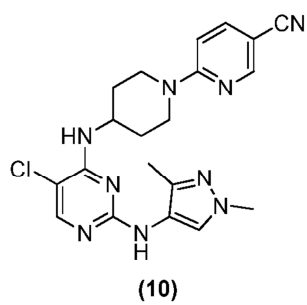
y en el que B está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^4 .

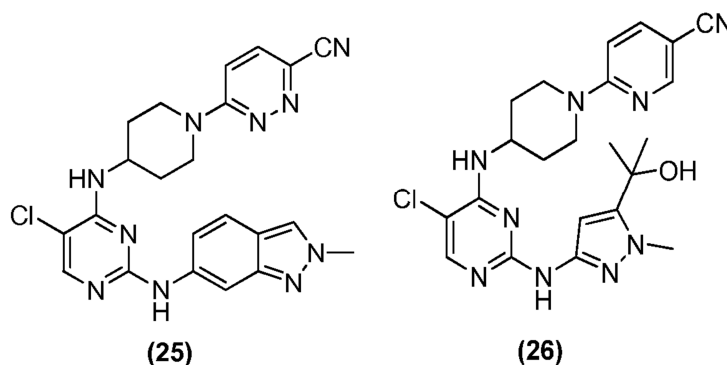
10

En otra realización más, algunos ejemplos no limitantes del compuesto desvelado en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, se muestran a continuación:

Tabla 1







A menos que se indique otra cosa, todos los estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los compuestos de Fórmula (I) están dentro del ámbito de la invención.

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existen en distintas formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de compuestos de Fórmula (I), incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros, atropisómeros, confórmers (rotámeros) e isómeros geométricos (cis/trans), así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

En las estructuras mostradas en el presente documento, cuando no se especifica la estereoquímica de ningún átomo quiral particular, entonces todos los estereoisómeros están contemplados y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o línea discontinua que representa una configuración determinada, entonces ese estereoisómero está así especificado y definido.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en diferentes formas tautoméricas y todas estas formas están incluidas dentro del ámbito de la invención, como se define por medio de las reivindicaciones.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden estar en forma de sales. En una realización, las sales son sales farmacéuticamente aceptables. La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma. En otra realización, las sales no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y estas pueden estar útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula (I) y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula (I).

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, subsalicilato, tartrato, tosilato y sales trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatrina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un resto básico o ácido, por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base adecuada (tal como, hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido adecuado. Dichas reacciones se realizan normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Adicionalmente, los compuestos desvelados en el presente documento, incluidas sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos o incluyen otros disolventes, tales como etanol, DMSO, y similares, usadas para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar inherentemente o por diseño solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas.

Cualquier fórmula dada en el presente documento también está destinada a representar formas no enriquecidas isotópicamente, así como formas isotópicamente enriquecidas de los compuestos. Los compuestos enriquecidos isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto por que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H (deuterio, D), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente.

En otro aspecto, los compuestos de la invención incluyen compuestos enriquecidos isotópicamente como se define en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{14}C y ^{18}F , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos enriquecidos isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), detección o técnicas de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución en tejido de sustrato o fármaco o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto enriquecido con ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Generalmente, pueden prepararse compuestos enriquecidos isotópicamente de fórmula (I) por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que en este contexto el deuterio se considera un sustituyente de un compuesto de Fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en el presente documento, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio). Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D₂O, *d*₆-acetona, DMSO-*d*₆.

En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento intermedios para preparar los compuestos desvelados en el presente documento.

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan métodos de preparación, métodos de separación y método de purificación de los compuestos desvelados en el presente documento.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto desvelado en el presente documento y un excipiente, soporte, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la composición es un líquido, sólido, semisólido, gel o una forma de aerosol.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno

modulado por una o más proteínas quinasas, tal como JAK quinasa, FLT3 quinasa y Aurora quinasa, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica desvelados en el presente documento. En una realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre enfermedades proliferativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias o rechazo al trasplante.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre enfermedades proliferativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias o rechazo al trasplante.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre enfermedades proliferativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias o rechazo al trasplante.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el uso del compuesto o composición farmacéutica desvelados en el presente documento en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de proteínas quinasas.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA, FORMULACIONES Y ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto desvelado en el presente documento, o un compuesto indicado en la Tabla 1; y un excipiente farmacéuticamente aceptable, vehículo, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos. La cantidad de compuesto en la composición farmacéutica descrita en el presente documento es tal que es eficaz para inhibir de forma detectable una proteína quinasa en una muestra biológica o en un paciente.

También se apreciará que algunos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir en su forma libre para el tratamiento o, cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Algunos ejemplos no limitantes de derivado farmacéuticamente aceptable incluyen profármacos farmacéuticamente aceptables, sales, ésteres, sales de dichos ésteres o cualquier otro aducto o derivado que, tras su administración a un paciente que lo necesite sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto, como se describe en otra parte en el presente documento, o un metabolito o resto del mismo.

Las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento se pueden preparar y empaquetar en forma agrupada, en la que se puede extraer una cantidad segura y eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento y, después, administrar al paciente, tal como con polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento pueden prepararse y envasarse en una forma de dosificación unitaria en la que cada unidad físicamente discreta contiene el compuesto desvelado en el presente documento. Cuando se prepara en forma de dosis unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener normalmente, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, o de 1 mg a 700 mg, o de 5 mg a 100 mg del compuesto desvelado en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo involucrado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezcla de tal forma que las interacciones reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto desvelado en el presente documento cuando se administra a un paciente, y se evitan las interacciones que tengan como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe ser farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de pureza suficientemente alta.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán en función de la forma de dosificación concreta escogida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden escogerse para una función concreta para la que pueden servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar el porte o transporte del compuesto o compuestos desvelados en el presente documento una vez administrados al paciente desde un órgano o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para potenciar el cumplimiento del paciente.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, agentes de granulación, agentes de

recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes que enmascaran el sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, hemectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas en función de la cantidad del excipiente que está presente en la formulación y de qué otros excipientes están presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica poseen los conocimientos y la experiencia en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades adecuadas para usar en la invención. Además, existe una serie de recursos disponibles que describen los excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles a la hora de seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

En Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, ed. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York divulgan diversos soportes usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos descritos en el presente documento, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseado o la interacción de otro modo perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento se preparan utilizando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los métodos utilizados habitualmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En consecuencia, en otro aspecto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende el compuesto desvelado en el presente documento y un excipiente, soporte, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos, que comprende mezclar los ingredientes. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto desvelado en el presente documento puede prepararse mediante, por ejemplo, la mezcla a temperatura ambiente y a presión atmosférica.

Los compuestos desvelados en el presente documento se formularán normalmente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral, tal como comprimidos, cápsulas, pastillas, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) administración parenteral, tal como soluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica, tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal, tal como supositorios; (5) inhalación, tal como aerosoles, soluciones y polvos secos; y (6) administración tópica, tal como cremas, ungüentos, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas y geles.

En una realización, los compuestos desvelados en el presente documento se formularán para administración oral. En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento se formularán para administración inhalada. En una realización adicional, los compuestos desvelados en el presente documento se formularán para administración intranasal. En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento se formularán para administración transdérmica. En una realización adicional, los compuestos desvelados en el presente documento se formularán para administración tópica.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden proporcionarse como pastillas comprimidas, comprimidos triturados, pastillas masticables, comprimidos de disolución rápida, múltiples pastillas comprimidas o comprimidos de recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos de azúcar o recubiertos con película. Los comprimidos con recubrimiento entérico son pastillas comprimidas recubiertas con sustancias que resisten la acción del ácido estomacal pero se disuelven o disgregan en el intestino, protegiendo así los principios activos del ambiente ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniacal y ftalatos de acetato de celulosa. Los comprimidos recubiertos de azúcar son pastillas comprimidas rodeadas por una capa de azúcar, lo que puede ser beneficioso para cubrir sabores u olores desagradables y para proteger a los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son pastillas comprimidas que están cubiertas con una capa o película fina de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, pero sin limitación, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Múltiples pastillas comprimidas son pastillas comprimidas elaboradas mediante más de un ciclo de compresión, incluyendo comprimidos en capas, y comprimidos recubiertos a presión o recubiertos en seco.

Las formas de dosificación del comprimido se pueden preparar a partir del principio activo en polvo, formas cristalinas o granulares, solo o en combinación con uno o más soportes o excipientes descritos en el presente documento, incluyendo aglutinantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden proporcionarse en forma de cápsulas blandas o duras, que se puede hacer a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como la cápsula de carga en seco (CCS), consta de dos secciones, una se desliza sobre la otra, encerrando de este modo completamente el principio activo. La cápsula elástica blanda (CEB) es una cubierta globular blanda, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son aquellos como se describen en el presente documento, incluyendo metil y propilparabenos, y ácido sórbico. El líquido, las formas de dosificación semisólidas y sólidas proporcionadas en el presente documento pueden encapsularse en una cápsula. Las formas de dosificación líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen tales soluciones pueden prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas pueden recubrirse, tal como saben los expertos en la materia, para modificar o mantener la disolución del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden proporcionarse en formas de dosificación líquidas y semisólidas, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos en otro líquido, que puede ser aceite en agua o agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o disolvente no acuoso, agente emulsionante y conservante farmacéuticamente aceptable. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y conservante farmacéuticamente aceptables. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di (alquilo inferior) acetal de un aldehído alquilo inferior, por ejemplo, acetaldehído dietil acetal; y un disolvente miscible con agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones transparentes, edulcoradas e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa y también puede contener un conservante. Para una forma farmacéutica líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol puede diluirse con una cantidad suficiente de un soporte líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medirse convenientemente para la administración.

Otras formas de dosificación líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero sin limitación, las que contienen el principio o principio activos proporcionados en el presente documento y un mono o polialquilenglicol dialquilado, incluyendo, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, dimetiléter de polietilenglicol-350, dimetiléter de polietilenglicol-550, dimetiléter de polietilenglicol-750, en los que 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres y ditiocarbamatos.

Cuando sea adecuado, las formulaciones farmacéuticas unitarias para la administración oral pueden microencapsularse. La formulación se puede preparar también para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, recubriendo o introduciendo material particulado en polímeros, ceras o similares.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para administración oral también pueden proporcionarse en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas de dosificación micelar se pueden preparar como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 6.350.458.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden proporcionarse como gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes, que se reconstituyen en una forma farmacéutica oral líquida. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Los agentes colorantes y aromatizantes pueden usarse en todas las formas de dosificación anteriores.

Los compuestos desvelados en el presente documento también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafeol, polihidroxietilaspártamidafeol o polietilenoóxido polilisina sustituidos con restos de palmitoilo. Asimismo, los compuestos desvelados en el presente documento pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliorioésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y

copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo las formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden formularse conjuntamente con otros principios activos que no afecten a la acción terapéutica deseada, o con sustancias que complementen la acción deseada.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse por vía parenteral mediante inyección, infusión o implantación, para la administración local o sistémica. La administración parenteral, como se usan en el presente documento, incluyendo administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, intravesical y subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Dichas formas de dosificación pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la ciencia farmacéutica (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, citado anteriormente).

Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración parenteral pueden incluir uno o más soportes y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes formadores de complejos, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste del pH y gases inertes.

Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección isotónica de dextrosa, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa y Ringer lactato. Los vehículos no acuosos incluyen, pero sin limitación, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles en agua incluyen, pero sin limitación, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, *N*, *N*-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

Agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, fenoles, cresol, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, *p*-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de bencetonio), metil y propilparabenos, y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, pero sin limitación, fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son aquellos como se describen en el presente documento, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio.

Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero sin limitación, clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados son aquellos como se describen en el presente documento, incluyendo carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen los descritos en el presente documento, incluyendo monolaurato de polioxietileno sorbitán, monooleato de polioxietileno sorbitán 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero sin limitación, EDTA. Los agentes de ajuste de pH adecuados incluyen, pero sin limitación, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes formadores de complejos adecuados incluyen, pero sin limitación, ciclodextrinas, incluyendo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina, y sulfobutiléter 7-P-ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden formularse para administración de dosis única o múltiple. Las formulaciones de dosis única se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosis múltiples deben contener un agente antimicrobiano en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, tal como se sabe y practica en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como soluciones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles en seco estériles,

incluidos polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para su reconstitución con un vehículo antes de su uso. En otra realización más, Las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles secos estériles para reconstituirse con un vehículo antes de su uso. En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para usar.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, programada y dirigida.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como una suspensión, sólido, semisólido o líquido tixotrópico, para la administración como un depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en los fluidos corporales pero permite que el principio activo en las composiciones farmacéuticas se difunda a su través.

Las matrices internas adecuadas incluyen polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nailon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol de polivinilo reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado.

Las membranas poliméricas externas adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de ionómero de polietileno, cauchos de epíclorohidrina de caucho de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol.

En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento pueden formularse en cualquier forma de dosificación que esté adaptada para la administración a un paciente por inhalación, por ejemplo, como un polvo seco, un aerosol, una suspensión o una composición en solución. En una realización, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento pueden formularse en una forma de dosificación adaptada para la administración a un paciente por inhalación como un polvo seco. En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento pueden formularse en una forma de dosificación adaptada para la administración a un paciente por inhalación mediante un nebulizador. Las composiciones en polvo seco para la administración al pulmón mediante inhalación comprenden los compuestos desvelados en el presente documento en forma de un polvo finamente dividido junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en forma de polvos finamente divididos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables, particularmente adecuados para su uso en polvos secos, son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen lactosa, almidón, manitol, y monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. El polvo finamente dividido puede prepararse mediante, por ejemplo, micronización y molienda. En general, el compuesto de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) se puede definir por un valor de D50 de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido usando difracción láser).

Los aerosoles se pueden formar suspendiendo o disolviendo el compuesto desvelado en el presente documento en un propelente licuado. Propelentes adecuados incluyen halocarburos, hidrocarburos y otros gases licuados. Entre los propelentes representativos se incluyen: triclorofluorometano (propelente 11), diclorofluorometano (propelente 12), diclorotetrafluoroetano (propelente 114), tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1-difluoroetano (HFA-152a), difluorometano (HFA-32), pentafluoroetano (HFA-12), heptafluoropropano (HFA-227a), perfluoropropano, perfluorobutano, perfluoropentano, butano, isobutano y pentano. Los aerosoles que comprenden el compuesto desvelado en el presente documento se administrarán normalmente a un paciente a través de un inhalador de dosis medida (MDI). Dichos dispositivos son bien conocidos para los expertos en la técnica.

El aerosol puede contener excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que se usan normalmente con MDI como tensioactivos, lubricantes, codisolventes y otros excipientes para mejorar la estabilidad física de la formulación, para mejorar el rendimiento de la válvula, para mejorar la solubilidad o para mejorar el sabor.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos, que se pretende que permanezcan en contacto íntimo con la epidermis del paciente durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del parche mediante iontoforesis como se describe generalmente en Pharmaceutical Research, 3 (6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites. Las pomadas, cremas y geles, pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes

espesantes y/o gelificantes adecuados. Tales bases pueden, por tanto, por ejemplo, incluir agua y/o aceite, tal como parafina líquida o un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y agentes gelificantes que se pueden usar de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, grasa de lana, cera de abejas, derivados de carboxipolimetileno y celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y, en general, también contienen uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o espesantes.

Los polvos para aplicación externa pueden formarse con la ayuda de cualquier base de polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que también contiene uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión o conservantes.

Las preparaciones tópicas pueden administrarse mediante una o más aplicaciones al día en el área afectada; sobre zonas de la piel se pueden usar ventajosamente apósitos oclusivos. Se pueden conseguir una administración continua o prolongada mediante un sistema de reservorio adhesivo.

Para los tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las composiciones pueden aplicarse como una pomada o crema tópica. Cuando se formula en una pomada, el compuesto desvelado puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el compuesto desvelado se puede formular en una crema con una base de aceite en agua o con una base de agua en aceite.

USO DE LOS COMPUESTOS Y COMPOSICIONES DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para usar un compuesto desvelado en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende el compuesto desvelado en el presente documento para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno que está mediado o afectado de otra forma a través de una o más actividades de proteína quinasas, tales como JAK quinasa (incluyendo JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 quinasa), La actividad de FLT3 quinasa y Aurora quinasa (incluida la Aurora-A, Aurora-B y Aurora C) o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos que están mediadas o afectadas de otra manera a través de una o más actividades de proteína quinasas, tales como JAK quinasa (incluyendo JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 quinasa), actividad FLT3 quinasa y Aurora quinasa (incluyendo Aurora-A, Aurora-B y Aurora C quinasa).

La FLT3 quinasa puede ser la forma de tipo salvaje y/o mutante de la FLT3 quinasa.

La JAK quinasa puede ser la forma de tipo salvaje y/o mutante de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 quinasa.

En una realización, en el presente documento se proporciona un método de usar un compuesto desvelado en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento para el tratamiento, prevención, o mejora de una enfermedad o trastorno que está mediado o afectado de otra manera a través de la actividad inadecuada de la JAK1 quinasa o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos que están mediados o afectados de otra manera a través de la actividad inadecuada de la JAK1 quinasa. En otra realización, una enfermedad, un trastorno o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos están relacionados con la actividad inapropiada de la JAK2 quinasa. En otra realización más, una enfermedad, un trastorno o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos están relacionados con la actividad inapropiada de la JAK3 quinasa.

En una realización, en el presente documento se proporciona un método de usar un compuesto desvelado en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento para el tratamiento, prevención, o mejora de una enfermedad o trastorno que está mediado o afectado de otra manera a través de la actividad inadecuada de la FLT3 quinasa o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos que están mediados o afectados de otra manera a través de la actividad inadecuada de la FLT3 quinasa.

En una realización, en el presente documento se proporciona un método de usar un compuesto desvelado en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento para el tratamiento, prevención, o mejora de una enfermedad o trastorno que está mediado o afectado de otra manera a través de la actividad inadecuada de la Aurora-A quinasa o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos que están mediados o afectados de otra manera a través de la actividad inadecuada de la Aurora-A quinasa. En otra realización, una enfermedad, un trastorno o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos están relacionados con la actividad inapropiada de la Aurora-B quinasa. En otra realización más, una enfermedad, un trastorno o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos están relacionados con la actividad inapropiada de la Aurora C quinasa.

"Actividad inadecuada de JAK quinasa" se refiere a cualquier actividad JAK quinasa que se desvía de la actividad JAK quinasa normal prevista en un paciente concreto. La JAK quinasa inadecuada puede tomar la forma de, por

ejemplo, un aumento anormal en la actividad, o una aberración en el tiempo y/o control de la actividad de la JAK quinasa. Tal actividad inapropiada puede resultar, entonces, por ejemplo, de la sobreexpresión o mutación de la proteína quinasa que lleva a una activación inapropiada o incontrolada. En consecuencia, en otro aspecto, la invención se refiere a métodos para tratar tales enfermedades y trastornos.

5 De acuerdo con la descripción anterior, tales enfermedades o trastornos incluyen, sin limitación: trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera (PCV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis idiopática (MFI); leucemia, tal como leucemia mieloide, incluyendo leucemia mieloide crónica (LMC), formas resistentes a imatinib de LMC, leucemia mieloide aguda (LMA) y un subtipo de LMA, leucemia megacarioblástica aguda (LMCA);
10 enfermedades linfoproliferativas, tales como leucemia linfocítica aguda (LLA) y mieloma; cáncer, incluyendo cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovarios, melanoma, cáncer de pulmón, tumor cerebral, cáncer pancreático y carcinoma renal; y enfermedades o trastornos alérgicos o inflamatorios relacionados con la disfunción inmune, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunitarias, rechazo de trasplantes, enfermedad del injerto contra el huésped, cicatrización de heridas, enfermedad renal, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes de tipo 1, sarcoidosis, psoriasis, rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias del intestino,
15 incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (CU), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis, artrosis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome del ojo seco (o queratoconjuntivitis seca (KCS)).

20 En un aspecto, en el presente documento se proporciona el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para prevenir y/o tratar enfermedades proliferativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias o rechazo del trasplante en mamíferos, incluidos seres humanos.

25 En otro aspecto más, en el presente documento se proporciona un método para tratar a un mamífero que tiene, o corre el riesgo de tener una enfermedad o se desvela en el presente documento, comprendiendo dicho administrar una cantidad eficaz de tratamiento de la afección o prevención de la afección de una o más de las composiciones farmacéuticas o los compuestos desvelados en el presente documento. En un aspecto particular, en el presente documento se proporciona un método para tratar a un mamífero que tiene o está en riesgo de tener una enfermedad
30 proliferativa, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria o rechazo al trasplante.

En un método adicional de aspectos de tratamiento, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible o afectado por una enfermedad proliferativa, comprendiendo dichos métodos administrar una cantidad eficaz de tratamiento de la afección o prevención de la afección de una o
35 más de las composiciones farmacéuticas o los compuestos desvelados en el presente documento. En una realización específica, la enfermedad proliferativa se selecciona entre cáncer (por ejemplo, tumores sólidos, tales como leiomiomasarcoma uterino o cáncer de próstata), policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis, leucemia (por ejemplo, LMA, LMC, LLA o LLC) y mieloma múltiple.

40 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad proliferativa. En una realización específica, la enfermedad proliferativa se selecciona entre cáncer (por ejemplo, tumores sólidos, tales como leiomiomasarcoma uterino o cáncer de próstata), policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis, leucemia (por ejemplo, LMA, LMC, LLA o LLC) y mieloma múltiple.
45

En otro aspecto más, en el presente documento se proporciona el uso del compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, y/o la profilaxis de una enfermedad proliferativa. En una realización específica, la enfermedad proliferativa se selecciona entre cáncer (por ejemplo, tumores sólidos, tales como leiomiomasarcoma uterino o cáncer de próstata), policitemia
50 vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis, leucemia (por ejemplo, LMA, LMC, LLA o LLC) y mieloma múltiple.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible o afectado por una enfermedad autoinmunitaria. Los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de tratamiento de la afección o prevención de la afección de una o más de las composiciones farmacéuticas o
55 los compuestos desvelados en el presente documento. En una realización específica, la enfermedad autoinmune se selecciona entre EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis y diabetes mellitus de tipo I.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad autoinmunitaria. En una
60 realización específica, la enfermedad autoinmune se selecciona entre EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis y diabetes mellitus de tipo I.

En otro aspecto más, en el presente documento se proporciona el uso del compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, y/o la profilaxis de una enfermedad autoinmunitaria. En una realización específica, la enfermedad autoinmune se selecciona entre
65

EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis y diabetes mellitus de tipo I.

En un método de aspectos del tratamiento, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible o afectado por una enfermedad alérgica. Los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de tratamiento de la afección o prevención de la afección de una o más de las composiciones farmacéuticas o los compuestos desvelados en el presente documento. En una realización específica, la enfermedad alérgica se selecciona entre enfermedad alérgica de las vías respiratorias, sinusitis, eccema y urticaria, alergias alimentarias y alergias al veneno de insectos.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad alérgica. En una realización específica, la enfermedad alérgica se selecciona entre enfermedad alérgica de las vías respiratorias, sinusitis, eccema y urticaria, alergias alimentarias y alergias al veneno de insectos.

En otro aspecto más, en el presente documento se proporciona el uso del compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, o profilaxis de una enfermedad alérgica. En una realización específica, la enfermedad alérgica se selecciona entre enfermedad alérgica de las vías respiratorias, sinusitis, eccema y urticaria, alergias alimentarias y alergias al veneno de insectos.

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible o afectado por una enfermedad inflamatoria. Los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de tratamiento de la afección o prevención de la afección de una o más de las composiciones farmacéuticas o los compuestos desvelados en el presente documento. En una realización específica, la enfermedad inflamatoria se selecciona entre síndrome del intestino inflamatorio, enfermedad de Chron, artritis reumatoide, artritis juvenil y artritis psoriásica.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad inflamatoria. En una realización específica, la enfermedad inflamatoria se selecciona entre síndrome del intestino inflamatorio, enfermedad de Chron, artritis reumatoide, artritis juvenil y artritis psoriásica.

En otro aspecto más, en el presente documento se proporciona el uso del compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad alérgica. En una realización específica, la enfermedad inflamatoria se selecciona entre síndrome del intestino inflamatorio, enfermedad de Chron, artritis reumatoide, artritis juvenil y artritis psoriásica.

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible o afectado por un rechazo de trasplante. Los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de tratamiento de la afección o prevención de la afección de una o más de las composiciones farmacéuticas o los compuestos descritos en el presente documento. En una realización específica, el rechazo al trasplante es rechazo al trasplante de órganos, rechazo al trasplante de tejidos y rechazo al trasplante celular.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de rechazo de trasplante. En una realización específica, el rechazo al trasplante es rechazo al trasplante de órganos, rechazo al trasplante de tejidos y rechazo al trasplante celular.

En otro aspecto más, en el presente documento se proporciona el uso del compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del rechazo de trasplante. En una realización específica, el rechazo al trasplante es rechazo al trasplante de órganos, rechazo al trasplante de tejidos y rechazo al trasplante celular.

La presente invención proporciona el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para su uso como producto farmacéutico especialmente en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente. También se proporciona en el presente documento el uso del compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente.

Un régimen particular del presente método comprende la administración a un sujeto que padece una enfermedad que implica inflamación, de una cantidad eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento durante un período de tiempo suficiente para reducir el nivel de inflamación en el sujeto y, preferentemente, terminar los procesos responsables de dicha inflamación. Una realización especial del método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento a un paciente que padece artritis reumatoide o es susceptible de desarrollarla, durante un período de tiempo suficiente para reducir o prevenir, respectivamente,

la inflamación en las articulaciones de dicho paciente y, preferentemente, terminar, los procesos responsables de dicha inflamación.

- 5 Un régimen particular adicional del presente método comprende la administración a un sujeto que padece una enfermedad que implica una enfermedad proliferativa, de una cantidad eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento durante un período de tiempo suficiente para reducir el nivel de enfermedad proliferativa en el sujeto y, preferentemente, terminar los procesos responsables de dicha enfermedad proliferativa. Una realización particular del método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento a un paciente que padece cáncer o es susceptible de desarrollarlo, durante un período de tiempo
- 10 suficiente para reducir o prevenir, respectivamente, un tumor sólido de dicho paciente, y, preferentemente, terminar, los procesos responsables de dicho sólido.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

- 15 Un compuesto desvelado en el presente documento puede administrarse como el único agente activo o puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo otros compuestos que demuestran la misma o una actividad terapéutica similar y que se determina que son seguros y eficaces para dicha administración combinada.

- 20 En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento, prevención, manejo o mejora de una enfermedad o trastorno que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de una combinación que comprende el compuesto desvelado en el presente documento junto con uno o más agentes terapéuticamente activos. En una realización, las combinaciones que comprenden uno o dos agentes terapéuticos más.

- 25 Los ejemplos de otros agentes terapéuticos pueden incluir, sin limitación, agentes contra el cáncer, incluyendo agentes quimioterapéuticos y agentes antiproliferativos; agentes antiinflamatorios y agentes inmunomoduladores o agentes inmunosupresores.

- 30 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un producto que comprende un compuesto desvelado en el presente documento y al menos otro agente terapéutico como preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de una o más actividades de proteína quinasas, tal como JAK quinasa, FLT3 quinasa y Aurora quinasa. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto desvelado en el presente documento y el o los agentes terapéuticos juntos en la misma
- 35 composición farmacéutica o el compuesto desvelado en el presente documento y el o los otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

- 40 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto desvelado en el presente documento y otro u otros agentes terapéuticos. En una realización, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente, soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente.

- 45 En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto desvelado en el presente documento. En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, botella dividida o paquete de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es un envase de tipo blíster, que se usa normalmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

- 50 La invención también proporciona un compuesto desvelado en el presente documento para su uso para tratar una enfermedad o afección mediada por la actividad de las una o más proteínas quinasas, tal como JAK quinasa, FLT3 quinasa y Aurora quinasa, en la que el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo en las 24 horas anteriores) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de una o más proteínas quinasas, tal como JAK quinasa, FLT3 quinasa y Aurora quinasa, en el que el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo en las 24
- 55 horas anteriores) con un compuesto desvelado en el presente documento.

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse como el único principio activo o junto con, por ejemplo, como adyuvante de, otros agentes terapéuticos farmacológicos.

- 60 En una realización, otro agente terapéutico se refiere a agentes quimioterapéuticos o agentes antiproliferativos. Algunos ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen otras terapias o agentes anticancerosos que pueden usarse en combinación con los agentes anticancerosos de la invención de la presente invención e incluyen cirugía, radioterapia (en algunos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con haces de neutrones, radioterapia con haces de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar unos pocos), terapia endocrina, taxanos (taxol, taxotere, etc.), derivados del platino (cisplatino, carboplatino), modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas), factor de necrosis
- 65

tumoral (TNF, agentes dirigidos al receptor TRAIL, por nombrar unos pocos), piroterapia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos autorizados, incluyendo, pero sin limitación, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato, pemetrexed, etc.), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), venenos del huso (vinblastina, vincristina, vinorelbina), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán, topotecán), antibióticos (doxorubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), inhibidores del ciclo celular (inhibidores de quinesina mitótica de KSP, CENP-E e inhibidores de CDK), enzimas (asparaginasa), hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida, megestrol, dexametasona), agentes antiangiogénicos (avastina y otros), anticuerpos monoclonales (BENLYSTA®), brentuximab (ADCETRIS®), cetuximab (ERBITUX®), gemtuzumab (MYLOTARG®), ipilimumab (YERVOY®), ofatumumab (ARZERRA®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (LUCERTIS®), rituximab (RITUXAN®), tositumomab (BEXXAR®), trastuzumab (HERCEPTIN®), inhibidores de quinasa (imatinib (GLEEVEC®), sunitinib (SUTENT®), sorafenib (NEXAVAR®), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), dasatinib (SPRYCEL®), nilotinib (TASIGNA®), lapatinib (TYKERB®), crizotinib (XALKORI®), ruxolitinib (JAKAFI®), vemurafenib (ZELBORAF®), vandetanib (CAPRELSA®), pazopanib (VOTRIENT®), y otros), y agentes que inhiben o activan vías de cáncer, tal como las vías de mTOR, HIF (factor inducido por hipoxia) (tales como everolimus y temsirolimus) y otros. Para un análisis más extenso de las terapias actualizadas contra el cáncer, véase <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos aprobados por la FDA para oncología en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-rame.htm> y *The Merck Manual*, decimoctava Ed. 2006, todas ellas incorporadas en el presente documento por referencia en su totalidad. En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con agentes anticancerosos citotóxicos. Pueden encontrarse ejemplos de dichos agentes en la 13.^a edición del Merck Index (2001). Estos agentes incluyen, sin limitación, asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptoizocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros fármacos citotóxicos adecuados para usar con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, los compuestos reconocidos para usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, tales como los de, por ejemplo, *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (novena edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen, sin limitación, aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2,2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximasterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes antineoplásicos citotóxicos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la invención también incluyen principios citotóxicos recién descubiertos, tales como oxaliplatino, vemurafenib, capecitabina, epotilona y sus derivados naturales o sintéticos, temozolomida (Quinn et al., *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21 (4), 646-651), tositumomab (BEXXAR®), trabectedina (Vidal et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology*, 2004, 23, resumen 3181) y los inhibidores de la proteína del huso de quinesina Eg5 (Wood et al., *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2001, 1, 370-377).

En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros inhibidores de la transducción de señales. La familia del EGFR como uno de los inhibidores de la transducción de la señal de destino, tales como EGFR, HER-2 y HER-4 (Raymond et al., *Drugs*, 2000, 60 (Suppl.), 15-23; Harari et al., *Oncogene*, 2000, 19 (53), 6102-6114) y sus ligandos. Los ejemplos de dichos tratamientos también incluyen, sin limitación, inhibidores de quinasa de molécula pequeña, tales como imatinib (GLEEVEC®), sunitinib (SUTENT®), sorafenib (NEXAVAR®), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), dasatinib (SPRYCEL®), nilotinib (TASIGNA®), lapatinib (TYKERB®), crizotinib (XALKORI®), ruxolitinib (JAKAFI®), vemurafenib (ZELBORAF®), vandetanib (CAPRELSA®), pazopanib (VOTRIENT®), afatinib, alisertib, amuvatinib, axitinib, bosutinib, brivanib, canertinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dabrafenib, dacomitinib, danusertib, dovitinib, foretinib, ganetespib, ibrutinib, iniparib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, niraparib, oprozomib, olaparib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, saracatinib, saridegib, tandutinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vatalanib, veliparib, vismodegib, volasertib, BMS-540215, BMS777607, JNJ38877605, TKI258, GDC-0941 (Folkes et al., *J. Med. Chem.* 2008, 51: 5522), BZE235 y otros.

En una realización, Los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse junto con, por ejemplo, como adyuvante de, otros fármacos, por ejemplo agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención del rechazo agudo o crónico de aloinjerto o xenoinjerto o trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo, un agente antiproliferativo de células malignas. Por ejemplo, los compuestos desvelados en el presente documento pueden usarse en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, Tafa-93, biolimus-7 o biolimus-9; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281, ASM981, etc.;

corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico o sal; micofenolato mofetilo; 15-desoxiespergualina o un homólogo inmunosupresor, análogos o derivados de los mismos; un inhibidor de la PKC, por ejemplo, como se desvela en los documentos WO 02/38561 o WO 03/82859, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 56 o 70; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales frente a los receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de unión recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo, una al menos porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unido a una secuencia proteica no CTLA4, por ejemplo, CTLA4lg (por ejemplo, ATCC 68629 designado) o un mutante del mismo, por ejemplo, LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo, antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o antihistamínicos; o antitusivos, o un agente broncodilatador; o bloqueantes de los receptores de angiotensina; o un agente antiinfeccioso.

Cuando los compuestos desvelados en el presente documento se administran junto con otros inmunosupresores/inmunomoduladores, antiinflamatorios, terapia quimioterapéutica o antiinfecciosa, dosis del inmunosupresor coadministrado, inmunomodulador, antiinflamatorio, el compuesto quimioterapéutico o antiinfeccioso, por supuesto, variará dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo, si es un esteroide o un inhibidor de la calcineurina, del fármaco específico utilizado, en la afección que se va a tratar y así sucesivamente.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona una combinación que comprende un compuesto desvelado en el presente documento junto con un agonista β_2 -adrenérgico. Los ejemplos de agonistas de los receptores β_2 -adrenérgico incluyen salmeterol, salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol, terbutalina y sus sales, por ejemplo, la sal de xinafoato (1-hidroxi-2-naftalencarboxilato) de salmeterol, la sal de sulfato o la base libre de salbutamol o la sal de fumarato de formoterol. En una realización, agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada, por ejemplo, compuestos que proporcionan una broncodilatación efectiva durante aproximadamente 12 horas o más, son los preferidos.

El agonista β_2 -adrenérgico puede estar en forma de una sal formada con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácido sulfúrico, clorhídrico, fumárico, hidroxinaftoico (por ejemplo, 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), cinámico, cinámico sustituido, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, naftalenoacrílico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico y 4-fenilbenzoico.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una combinación que comprende un compuesto desvelado en el presente documento junto con corticosteroides. Los corticosteroides adecuados se refieren a aquellos corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster de S-fluorometilo de ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α - [(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi] -3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoioico, éster de S-fluorometilo de ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α - [(2-furanilcarbonil)oxi] -11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoioico (furoato de fluticasona), éster de S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) de ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoioico, éster de S-cianometilo de ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α - (2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil) oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoioico y éster de S-fluorometilo de ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α - (1-etilciclopropilcarbonil) oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoioico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster 17-propionato o el éster del 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, furoato de mometasona), acetónida de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida (16 α ,17-[[*(cis)*-ciclohexilmetileno]bis(oxi)]-11 β , 21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, éster de S-fluorometilo de ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α - [(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil) oxi] -3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoioico, éster de S-fluorometilo de ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α - [(2-furanilcarbonil) oxi] -11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoioico, éster de S-cianometilo de ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α - (2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil) oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoioico y éster de S-fluorometilo de ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α - (1-metilciclopropilcarbonil) oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoioico. En una realización, el corticosteroide es éster de S-fluorometilo de ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α - [(2-furanilcarbonil)oxi] -11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -ácido carbotoioico.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una combinación que comprende un compuesto desvelado en el presente documento junto con un agonista de GR no esteroideo. Los compuestos no esteroideos que tiene agonismo por glucocorticoides que pueden poseer selectividad por la transrepresión sobre la transactivación y que pueden ser útiles en la terapia de combinación incluyen los abarcados en las siguientes patentes: documento WO 03/082827, documento WO 98/54159, documento WO 04/005229, documento WO 04/009017, documento WO 04/018429, documento WO 03/104195, documento WO 03/082787, documento WO 03/082280, documento WO 03/059899, documento WO 03/101932, documento WO 02/02565, documento WO 01/16128, documento WO 00/66590, documento WO 03/086294, documento WO 04/026248, WO 03/061651 y WO 03/08277. Otros compuestos no esteroideos están cubiertos en: los documentos WO 2006/000401, WO

2006/000398 y WO 2006/015870.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una combinación que comprende un compuesto descrito en el presente documento junto con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Entre los ejemplos de AINE se incluyen cromoglicato de sodio, nedocromilo sódico, Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos (por ejemplo, montelukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocinas (por ejemplo, antagonistas de quimiocinas, como un antagonista de CCR3) o inhibidores de la síntesis de citocinas, o inhibidores de la 5-lipoxigenasa. Preferentemente, un iNOS (inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible) es para administración oral. Los ejemplos de inhibidores de iNOS incluyen los desvelados en los documentos WO 93/13055, WO 98/30537, WO 02/50021, WO 95/34534 y WO 99/62875. Los ejemplos de inhibidores de CCR3 incluyen los desvelados en el documento WO 02/26722.

En una realización, la invención proporciona el uso de los compuestos desvelados en el presente documento en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), especialmente en el caso de una formulación adaptada para inhalación. El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sepa que inhibe la enzima PDE4 o que se descubra que actúa como un inhibidor de PDE4, y que solo son inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiban a otros miembros de la familia de las PDE, tales como PDE3 y PDE5, así como PDE4. Los compuestos incluyen ácido *cis*-4-ciano-4- (3-ciclopentiloxy-4-metoxifenil) ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4- (3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil) ciclohexano-1-ona y *cis*- [4-ciano-4- (3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil) ciclohexano-1-ol]. También, ácido *cis*-4-ciano-4- [3- (ciclopentiloxy) -4-metoxifenil] ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que se describe en la patente de Estados Unidos N.º 5.552.438 expedida el 3 de septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que desvela se incorporan en el presente documento en su totalidad por referencia.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una combinación que comprende un compuesto desvelado en el presente documento junto con un agente anticolinérgico. Los ejemplos de agentes anticolinérgicos son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas dobles de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃, o pan-antagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Los compuestos de ejemplo para la administración por inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 22254-24-6, vendido bajo el nombre ATROVENT®), oxitropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 136310-93-5, vendido bajo el nombre SPIRIVA®). También son de interés revatropato (por ejemplo, como el bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se desvelan en el documento WO 01/04118. Los compuestos de ejemplo para administración oral incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4 o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato vendido bajo el nombre ENABLEX®), oxibutinina (CAS 5633-20-5, vendido bajo el nombre DITROPAN®), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5 o CAS 124937-52-6 para el tartrato, vendido bajo el nombre DETROL®), otilonio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 26095-59-0, vendido bajo el nombre de SPASMOMEN®), cloruro de trospio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1, o CAS 242478-38-2 para el succinato, también conocido como YM-905 y vendido bajo el nombre VESICARE®).

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una combinación que comprende un compuesto desvelado en el presente documento junto con un antagonista de H₁. Los ejemplos de antagonistas de H₁ incluyen, sin limitación, amexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirlamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina, particularmente cetirizina, levocetirizina, efletirizina y fexofenadina. En una realización adicional, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto desvelado en el presente documento junto con un antagonista de H₃ (y/o un agonista inverso). Los ejemplos de antagonistas de H₃ incluyen, por ejemplo, los compuestos desvelados en el documento WO 2004/035556 y en el documento WO 2006/045416. Otros antagonistas del receptor de histamina que pueden usarse en combinación con los compuestos desvelados en el presente documento incluyen antagonistas (y/o agonistas inversos) del receptor H₄, por ejemplo, los compuestos desvelados en Jablonowski et al., *J. Med. Chem.*, 2003, 46:3957-3960.

En aún otro aspecto, en el presente documento se proporciona una combinación que comprende un compuesto desvelado en el presente documento junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista β_2 -adrenérgico.

En otro aspecto más, en el presente documento se proporciona una combinación que comprende un compuesto desvelado en el presente documento junto con un anticolinérgico y un inhibidor de PDE-4.

Las combinaciones a las que se hace referencia en lo que antecede pueden presentarse de forma conveniente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por tanto, composiciones farmacéuticas, que comprende una combinación tal como se ha definido en lo que antecede junto con un excipiente o soporte farmacéuticamente

aceptable representan un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Los expertos en la técnica apreciarán las dosis adecuadas de agentes terapéuticos conocidos.

Por consiguiente, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto desvelado en el presente documento junto con otro agente terapéuticamente activo.

En una realización, la composición farmacéutica comprende una combinación de un compuesto desvelado en el presente documento junto con agentes quimioterapéuticos.

En una realización, la composición farmacéutica comprende una combinación de un compuesto desvelado en el presente documento junto con agentes antiproliferativos.

En una realización, la composición farmacéutica comprende una combinación de un compuesto desvelado en el presente documento junto con un inhibidor de PDE4.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende una combinación de un compuesto desvelado en el presente documento junto con un agonista β_2 -adrenérgico.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende una combinación de un compuesto desvelado en el presente documento junto con un corticosteroide.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende una combinación de un compuesto desvelado en el presente documento junto con un agonista de GR no esteroideo.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende una combinación de un compuesto desvelado en el presente documento junto con un agente anticolinérgico.

En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende una combinación de un compuesto desvelado en el presente documento junto con un antihistamínico.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende una combinación de un compuesto desvelado en el presente documento junto con agentes antiinflamatorios.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende una combinación de un compuesto desvelado en el presente documento junto con un inmunomodulador.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende una combinación de un compuesto desvelado en el presente documento junto con agentes para tratar la aterosclerosis

En otra realización, la composición farmacéutica comprende una combinación de un compuesto desvelado en el presente documento junto con agentes para tratar la fibrosis pulmonar.

En el campo de la oncología médica, es práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En oncología médica, el otro u otros componentes de tal tratamiento conjunto, además de las composiciones desveladas en el presente documento, pueden ser, por ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia, inhibidores o moduladores de la transducción de señales (por ejemplo, inhibidores o moduladores de quinasas) y/o anticuerpos monoclonales.

Un compuesto desvelado en el presente documento también puede usarse ventajosamente en combinación entre sí o en combinación con otros agentes terapéuticos, especialmente otros agentes antiproliferativos. Tales agentes antiproliferativos incluyen, pero sin limitación, inhibidores de aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; agentes activos de microtúbulos; agentes alquilantes; inhibidores de la histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa; Inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos dirigidos/que disminuyen la actividad de una proteína o lípido quinasa y otros compuestos antiangiogénicos; compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa lipídica; agonistas de gonadorelina; antiandrógenos; inhibidores de la metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores del proteasoma; agentes utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas; compuestos que están dirigidos, disminuir o inhibir la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90; temozolomida (TEMODAL®); y leucovorina.

El término "inhibidor de la aromatasas", como se usan en el presente documento, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, es decir, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero sin limitación, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano; y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. Se puede administrar exemestano, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada AROMASIN®. Se puede administrar formestano, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada LENTARON®. Se puede administrar fadrozol, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada AFEMA®. Se puede administrar anastrozol, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ARIMIDEX®. Se puede administrar letrozol, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FEMARA® o FEMAR®. Se puede administrar aminoglutetimida, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ORIMETEN®. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de la aromatasas es particularmente útil para el tratamiento de tumores con receptores hormonales positivos, por ejemplo, tumores de mama.

El término "antiestrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero sin limitación, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada NOLVADEX®. Puede administrarse clorhidrato de raloxifeno, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada EVISTA®. Fulvestrant se puede formular como se desvela en la patente de Estados Unidos N.º 4.659.516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FASLODEX®. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores con receptores de estrógenos positivos, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-andrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero sin limitación, bicalutamida (CASODEX®), que se puede formular, por ejemplo, como se divulga en la patente de Estados Unidos n.º 4.636.505.

La expresión "agonista de gonadorelina", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se desvela en la patente de Estados Unidos N.º 4.100.274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ZOLADEX®. Abarelix se puede formular, por ejemplo, como se desvela en la patente de Estados Unidos n.º 5.843.901. La expresión "inhibidor de la topoisomerasa II", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, topotecán, gimatecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocampotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en el documento WO 99/17804). Se puede administrar irinotecán, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca CAMPTOSAR®. Se puede administrar topotecán, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada HYCAMTIN®.

La expresión "inhibidor de la topoisomerasa II", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, las antraciclinas, tal como doxorubicina, incluida la formulación liposomal, por ejemplo, CAELYX®; daunorubicina; epirubicina; idarubicina; nemorubicina; las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona; y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. Se puede administrar etopósido, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ETOPOPHOS®. Se puede administrar tenipósido, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada VM 26-BRISTOL®. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ADRIBLASTIN® o ADRIAMYCIN®.

Se puede administrar epirubicina, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca FARMORUBICIN®. Se puede administrar idarubicina, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca ZAVEDOS®. Mitoxantrona puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada NOVANTRON®.

La expresión "agente activo de microtúbulos" se refiere a agentes estabilizantes de microtúbulos, agentes desestabilizantes de microtúbulos e inhibidores de la polimerización de microtúbulos, incluidos, pero sin limitación, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel; alcaloides de la vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina; vincristina, especialmente sulfato de vincristina y vinorelbina; discodermolidas; cochicina; y epotilonas y sus derivados, por ejemplo, epotilona B o D o sus derivados. Puede administrarse paclitaxel, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, TAXOL®. Docetaxel puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada TAXOTERE®. Se puede administrar sulfato de vinblastina, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada VINBLASTIN R.P®. Se puede administrar sulfato de vincristina, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FARMISTIN®. Se puede obtener discodermolida, por ejemplo, como se desvela en la patente de

Estados Unidos n.º 5.010.099. También se incluyen los derivados de epotilona que se describen en el documento WO 98/10121, la patente de Estados Unidos n.º 6.194.181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Especialmente preferidos son epotilona A y/o B.

5 La expresión "agente alquilante", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). Puede administrarse ciclofosfamida, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CYCLOSTIN®. Se puede administrar ifosfamida, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada HOLOXAN®.

10 La expresión "inhibidores de histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye los compuestos desvelados en el documento WO 02/22577, especialmente *N*-hidroxi-3-[4-[[[(2-hidroxietil)[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida, *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, incluye especialmente ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA).

15 El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero sin limitación, 5-fluorouracilo o 5-FU; capecitabina; gemcitabina; agentes de desmetilación del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina; metotrexato y edatrexato; y antagonistas del ácido fólico, tales como pemetrexed. Puede administrarse capecitabina, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada XELODA®. Se puede administrar gemcitabina, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada GEMZAR®. También se incluye el anticuerpo monoclonal trastuzumab, que se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada HERCEPTIN®.

25 El término "compuesto de platino", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, carboplatino, cisplatino, cisplatino y oxaliplatino. Se puede administrar carboplatino, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada CARBOPLAT®. Se puede administrar oxaliplatino, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ELOXATTN®.

30 La expresión "compuestos que están dirigidos a/disminuyen una actividad de proteína o lípido quinasa; o una actividad de proteína o lípido fosfatasa; u otros compuestos antiangiogénicos", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, inhibidores de la proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa o inhibidores de la lípido quinasa, por ejemplo,

35 a) compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGFR), tales como compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, por ejemplo, un derivado de *N*-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;

40 b) compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);

45 c) compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad del receptor I del factor de crecimiento similar a la insulina. (IGF-IR), tales como compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de IGF-IR, tales como los compuestos desvelados en el documento WO 02/092599;

50 d) compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa Trk;

e) compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa Axl;

55 f) compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met;

g) compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa Kit/SCFR;

60 h) compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de receptores tirosina quinasa c-kit (parte de la familia PDGFR), tales como compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, por ejemplo, imatinib;

65 i) compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, por ejemplo, BCR-Abl quinasa, tales como compuestos que tienen como objetivo disminuir o inhibir la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, por ejemplo,

un derivado de *N*-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib, PD180970, AG957, NSC 680410 o PD173955 de ParkeDavis;

j) compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la proteína quinasa C (PKC) y la familia Raf de serina/treonina quinasas, miembros de las familias MEK, SRC, JAK, FAK, PDK y Ras/MAPK, o la familia de la PI(3) quinasa o la familia relacionada con PI(3) quinasa y/o miembros de la familia de la quinasa dependiente de ciclina (CDK) y son especialmente los derivados de estaurosporina desvelados en la patente de Estados Unidos N.º 5.093.330, por ejemplo, midostaurina; ejemplos de otros compuestos incluyen, por ejemplo, UCN-01; safinol; BAY 43-9006; briostatina 1; perifosina; ilmofofina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531-LY379196; compuestos de isocinolina, tales como los desvelados en el documento WO 00/09495; FTI; PD 184352; o QAN697 (un inhibidor de la PI3K);

k) compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de la proteínas tirosina quinasa, tales como compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de la proteína tirosina quinasa, como mesilato de imatinib (GLEEVEC®) o tirfostina. Una tirfostina es, preferentemente, un compuesto de bajo peso molecular ($M_r < 1.500$), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto seleccionado de la clase de bencilidenmalonitrilo o la clase de compuestos de *S*-arilbencenemalonitrilo o bisustrato quinolina, más especialmente cualquier compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en tirfostina A23/RG-50810, AG 99, tirfostina AG 213, tirfostina AG 1748, tirfostina AG 490, tirfostina B44, enantiómero (+) de tirfostina B44, tirfostina AG 555, AG 494, tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (éster de adamantilo de ácido 4 - $\{[(2,5\text{-dihidroxifenil})\text{metil}]\text{amino}\}$ -benzoico, NSC 680410, adafostina; y

l) compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de tirosina quinasas receptoras (FGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homodímeros o heterodímeros), tales como compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico son, especialmente, compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia receptor tirosina quinasa del EGF, por ejemplo, receptor del EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o a ligandos relacionados con EGF y son, en particular, aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales desvelados genéricamente y específicamente en el documento WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 39 o en el documento EP 0564409; los documentos WO 99/03854; EP 0520722; EP 0566226; EP 0787722; EP 0837063; la patente de Estados Unidos n.º 5.747.498; los documentos WO 98/10767; WO 97/30034; WO 97/49688; WO 97/38983 y, especialmente, el documento WO 96/30347, por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774; el documento WO 96/33980, por ejemplo, el compuesto ZD 1839; y el documento WO 95/03283, por ejemplo, el compuesto ZM105180, por ejemplo, trastuzumab (HERCEPTIN), cetuximab, Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3; y derivados de 7*H*-pirrolo- [2,3-*d*] pirimidina que se desvelan en el documento WO 03/013541.

Otros compuestos antiangiogénicos incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionada con la inhibición de proteína o lípido quinasas, por ejemplo, talidomida (THALOMID®) y TNP-470.

Los compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo, Inhibidores de la fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN o CDC25, por ejemplo, ácido okadaico o un derivado de los mismos

Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico, α -, γ - o δ -tocoferol o α -, γ - o δ -tocotrienol.

El término inhibidor de la ciclooxigenasa, como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, por ejemplo, inhibidores de la Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, tales como celecoxib (CELEBREX®), rofecoxib (VIOXX®), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético o lumiracoxib.

El término "bisfosfonatos", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. Se puede administrar "ácido etridónico", por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca DIDRONEL®. Se puede administrar "ácido clodrónico", por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada BONEFOS®. Se puede administrar "ácido tiludrónico", por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada SKELID®. Se puede administrar "ácido pamidrónico", por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada AREDIA™. Se puede administrar "ácido alendrónico", por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FOSAMAX®. Se puede administrar "ácido ibandrónico", por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca BONDORANAT®. Se puede administrar "ácido risedrónico", por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ACTONEL®. Se puede administrar "ácido zoledrónico", por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca ZOMETA®.

La expresión "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben el objetivo en mamíferos de rapamicina

(mTOR) de los mamíferos y que poseen actividad antiproliferativa, tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.

La expresión "inhibidor de la heparanasa", como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos que están dirigidos, disminuye o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero sin limitación, PI-88.

La expresión "modificador de la respuesta biológica", como se usa en el presente documento, se refiere a una linfocina o interferones, por ejemplo, interferón-γ.

La expresión "inhibidor de las isoformas oncogénicas de Ras", por ejemplo, H-Ras, K-Ras o N-Ras, como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo, un "inhibidor de la farnesil transferasa", por ejemplo, L-744832, DK8G557 o R1 15777 (Zamestra).

La expresión "inhibidor de la telomerasa", como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de telomerasa. Los compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

La expresión "inhibidor de la metionina aminopeptidasa", como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Los compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

La expresión "inhibidor de proteasoma", como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, PS-341 y MLN 341.

La expresión "inhibidor de la metaloproteínasa de matriz" o "inhibidor de MMP", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat y su análogo marimastat biodisponible por vía oral (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

La expresión "agentes utilizados en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, inhibidores de la tirosina quinasa de tipo FMS, por ejemplo, compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa de tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK, por ejemplo, compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la linfoma quinasa anaplásica.

Los compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa de tipo FMS (Flt-3R) son, especialmente, compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia quinasa del receptor Flt-3R, por ejemplo, PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU1 1248 y MLN518.

La expresión "inhibidores de HSP90", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; degradan, están dirigidos, disminuyen o inhiben a las proteínas cliente HSP90 a través de la vía del proteasoma de la ubiquitina. Los compuestos que están dirigidos, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son, especialmente, compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina, otros compuestos relacionados con geldanamicina, inhibidores de radicol y HDAC.

La expresión "anticuerpos antiproliferativos", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, trastuzumab (HERCEPTIN™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (TARCEVA™), bevacizumab (AVASTIN™), rituximab (RITUXAN®), PR064553 (anti-CD40) y anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende, por ejemplo, anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre que exhiban la actividad biológica deseada. Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA), los compuestos desvelados en el presente documento pueden usarse en combinación con terapias de leucemia estándar, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de la LMA. En particular, los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse junto con, por ejemplo, inhibidores de la farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de la LMA, tal como daunorubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarubicina, carboplatino y PKC412.

Un compuesto desvelado en el presente documento también puede usarse ventajosamente en combinación entre sí o en combinación con otros agentes terapéuticos, especialmente otros agentes antipalúdicos. Tales agentes antipalúdicos incluyen, pero sin limitación, proguanil, clorproguanil, trimetoprima, cloroquina, mefloquina, lumefantrina, atovaquona, pirimetamina-sulfadoxina, pirimetamina-dapsona, halofantrina, quinina, quinidina, amodiaquina, amopiroquina, sulfonamidas, artemisinina, artefleno, arteméter, artesunato, primaquina, NO inhalado, L-arginina, Dipropilariroti-amina NONOato (donante de NO), rosiglitazona (agonista de PPAR-γ), carbón activado, eritropoyetina, levamisol y pironaridina.

Un compuesto desvelado en el presente documento también puede usarse ventajosamente en combinación entre sí o en combinación con otros agentes terapéuticos, tal como se utiliza para el tratamiento de la leishmaniosis, tripanosomiasis, toxoplasmosis y neurocisticercosis. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, sulfato de cloroquina, atovaquona-proguanil, artemeterlumefantrina, sulfato de quinina, artesunato, quinina, doxiciclina, clindamicina, antimonio de meglumina, estibogluconato de sodio, miltefosina, ketoconazol, pentamidina, anfotericina B (AmB), liposomal-AmB, paromomicina, eflornitina, nifurtimox, suramina, melarsoprol, prednisolona, benznidazol, sulfadiazina, pirimetamina, clindamicina, trimetoprima, sulfametoxazol, azitromicina, atovaquona, dexametasona, praziquantel, albendazol, beta-lactámidos, fluoroquinolonas, macrólidos, aminoglucósidos, sulfadiazina y pirimetamina.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código, genéricos o nombres comerciales se puede adoptar a partir de la edición actual del compendio convencional "El índice Merck" o a partir de bases de datos, por ejemplo, patentes internacionales, por ejemplo, IMS World Publications.

Los compuestos antes mencionados, que pueden usarse en combinación con un compuesto desvelado en el presente documento, pueden prepararse y administrarse como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.

Un compuesto desvelado en el presente documento también puede usarse ventajosamente en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o, especialmente, radiación. Un compuesto desvelado en el presente documento puede usarse en particular, como radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que exhiben poca sensibilidad a la radioterapia.

Por "combinación", se entiende una combinación fija en una forma de unidad de dosificación, o un kit de partes para la administración combinada en la que un compuesto desvelado en el presente documento y un compañero de combinación pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los compañeros de combinación muestran un efecto cooperador por ejemplo, sinérgico, o cualquier combinación de los mismos. Con los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares, como se usan en el presente documento, se pretende abarcar la administración del compañero de combinación seleccionada a un único sujeto que lo necesite (por ejemplo, un paciente) y se pretende que incluyan regímenes terapéuticos en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo. La expresión "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, significa un producto que es el resultado de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto desvelado en el presente documento y un compañero de combinación, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. La expresión "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto desvelado en el presente documento y un compañero de combinación, se administran ambos a un paciente como entidades independientes tanto de manera simultánea, de forma paralela o secuencial sin límites de tiempo específicos, en la que dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a las terapias de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

En una realización, los métodos de tratamiento desvelados en el presente documento comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica desvelados en el presente documento a un paciente que lo necesite. Las realizaciones individuales desveladas en el presente documento incluyen métodos para tratar uno cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente administrando una cantidad segura y eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento o una composición farmacéutica desvelada en el presente documento a un paciente que lo necesite.

En una realización, los compuestos descritos en el presente documento o composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, administración parenteral, administración transdérmica y administración rectal. La administración parenteral es normalmente por inyección o infusión, incluyendo inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La administración tópica incluye la aplicación en la piel, así como administración intraocular, ótica, intravaginal, inhalada e intranasal. En una realización, los compuestos desvelados

en el presente documento o composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse por vía oral. En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento o composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse por inhalación. En una realización adicional, los compuestos desvelados en el presente documento o composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse por vía intranasal.

En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento o composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse una vez o según un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. En una realización, se administra una dosis una vez al día. En una realización adicional, se administra una dosis dos veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta que se alcanza el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto desvelado en el presente documento o una composición farmacéutica que contiene un compuesto desvelado en el presente documento dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tal como absorción, distribución y semivida, que puede determinar el experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración de tales regímenes se administran, para un compuesto desvelado en el presente documento o una composición farmacéutica que contiene un compuesto desvelado en el presente documento dependen del trastorno que se esté tratando, la gravedad del trastorno que se esté tratando, La edad y la condición física del paciente tratado, la historia clínica del paciente a tratar, la naturaleza del tratamiento concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del experto en la técnica. Además, los expertos en la técnica entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajustes según la respuesta individual de un paciente al régimen de dosificación o en el tiempo a medida que un paciente individual necesita un cambio.

El compuesto de la presente invención puede administrarse simultáneamente con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos distintos. El compuesto de la presente invención puede administrarse por separado, mediante una vía de administración igual o diferente, o conjuntamente en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de principio o principios activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de la misma que se va a tratar. Un médico, clínico o veterinario con experiencia en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o enfermedad. Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en ensayos *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas e *in vivo* por vía enteral, a parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa.

En una realización, la dosis terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 2.000 mg al día de un compuesto proporcionado en el presente documento. Por tanto, las composiciones farmacéuticas deberán proporcionar una dosis de aproximadamente 0,1 mg a 2.000 mg del compuesto. En determinadas realizaciones, las formas unitarias de dosificación farmacéutica se preparan para proporcionar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2.000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg del principio activo esencial o una combinación de ingredientes esenciales por forma de dosificación unitaria. En determinadas realizaciones, Las formas dosificación farmacéutica unitarias se preparan para proporcionar aproximadamente 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1.000 mg o 2.000 mg del principio activo esencial.

Adicionalmente, los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse como profármacos. Como se usa en el presente documento, un "profármaco" de un compuesto desvelado en el presente documento es un derivado funcional del compuesto que, tras la administración a un paciente, finalmente libera el compuesto desvelado en el presente documento *in vivo*. La administración de un compuesto desvelado en el presente documento puede permitir al experto en la técnica realizar uno o más de los siguientes: (a) modificar el inicio de la actividad del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que son química o enzimáticamente escindibles *in vivo*. Tales modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos y

carbamatos, son bien conocidas de los expertos en la materia.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

- 5 Para ilustrar la presente invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y simplemente pretenden sugerir un método de práctica de la invención.

En general, los compuestos en la presente invención pueden prepararse por métodos descritos en el presente documento, en el que los sustituyentes son como se definen para la Fórmula (I), anteriormente, salvo cuando se indique de otro modo. Los siguientes esquemas y ejemplos no limitantes se presentan para ilustrar adicionalmente la invención. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas en el presente documento pueden adaptarse fácilmente para preparar otros diversos compuestos de la invención, y se considera que métodos alternativos para la preparación de los compuestos de la presente invención están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, puede realizarse satisfactoriamente la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo de manera adecuada los grupos implicados, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos y/o realizando modificaciones rutinarias en las condiciones de reacción. Como alternativa, se reconocerá que tienen aplicabilidad para la preparación de otros compuestos de la invención, otras reacciones desveladas en el presente documento o conocidas en la técnica.

En los ejemplos descritos a continuación, excepto que se indique de otro modo, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron a partir de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company y Alfa Chemical Company, Shanghai Medpep. Co Ltd, Aladdin-Shanghai Jinchun Reagents, Ltd, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo. Los disolventes habituales se adquirieron de proveedores comerciales tales como Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tainjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd. y Qingdao Ocean Chemical Factory.

Se obtuvieron THF anhidro, dioxano, tolueno y éter por reflujo del disolvente con sodio. Se obtuvieron CH_2Cl_2 anhidro y CHCl_3 sometiendo a reflujo el disolvente con CaH_2 . Se trataron EtOAc, PE, hexanos, DMA y DMF con Na_2SO_4 anhidro antes de su uso.

Las reacciones expuestas a continuación se hicieron generalmente a una presión positiva de nitrógeno o argón, o con un tubo de secado (excepto que se indique de otro modo) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon normalmente con un septo de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringuilla. El material de vidrio se secó al horno y/o por calor.

La cromatografía en columna se llevó a cabo usando una columna de gel de sílice. El gel de sílice (malla 300-400) se adquirió de Qingdao Ocean Chemical Factory.

Los espectros de RMN ^1H se registraron con un espectrómetro Bruker 300 MHz, 400 MHz o 600 MHz a temperatura ambiente. Se obtuvieron espectros de RMN ^1H como soluciones de CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, CD_3OD o acetona- d_6 (indicados en ppm), usando TMS (0 ppm) o cloroformo (7,26 ppm) como patrón de referencia. Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), td (triplete de dobletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se indican en hercios (Hz).

Generalmente, los datos espectrales de masas de baja resolución (EM) se determinaron en un sistema de HPCL-EM de cuadrupolo Agilent 6120 (Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 3,5 micrómetros, desarrollo de 6 minutos, caudal de 0,6 ml/min, de 5 % a 95 % (0,1 % de ácido fórmico en CH_3CN) en (0,1 % de ácido fórmico en H_2O)) con detección UV a 210 nm/254 nm e ionización por electronebulización (IEN).

Las purezas de los compuestos se evaluaron mediante una HPLC prep. Agilent 1260 o HPLC prep 250 con bomba Calesep (columna: NOVASEP 50/80 mm DAC) con detección UV a 210 nm y 254 nm.

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la memoria descriptiva:

AcOH, HAc, CH_3COOH ácido acético

60 ACN, MeCN, CH_3CN acetonitrilo

BOC, Boc butiloxycarbonilo

Boc₂O dicarbonato de di-*terc*-butilo

65 BINAP 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

	<i>n</i> -BuOH alcohol butílico
	Cbz-Cl cloroformiato de bencilo
5	CH ₂ Cl ₂ , DCM cloruro de metileno
	CDCl ₃ cloroformo deuterado
10	Cs ₂ CO ₃ carbonato de cesio
	DIEA, DIPEA, <i>i</i> -Pr ₂ NEt <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMF dimetilformamida
15	DMAP 4-dimetilaminopiridina
	DMSO dimetilsulfóxido
20	EDC, EDCI clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EDTA ácido etilendiaminotetraacético
	Et ₃ N, TEA trietilamina
25	EtOAc, EA acetato de etilo
	g gramo
	h hora
30	HATU hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HCl ácido clorhídrico
35	HOAT 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	KOH hidróxido potásico
40	K ₂ CO ₃ carbonato potásico
	LDA diisopropilamida de litio
	ml mililitro
45	min minuto
	NaHCO ₃ bicarbonato sódico
50	NH ₄ Cl cloruro de amonio
	M mol/l
	Na ₂ CO ₃ carbonato sódico
55	Na ₂ SO ₄ sulfato sódico
	NaOH hidróxido sódico
60	NaH hidruro sódico
	<i>t</i> -BuONa <i>terc</i> -butóxido sódico
	Pd/C paladio sobre carbono
65	Pd(OH) ₂ hidróxido de paladio

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ diacetato de paladio

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ tris(dibencilidenoacetona)dipaladio

5 PE éter de petróleo (60-90 °C)

TA, ta, t.a. temperatura ambiente

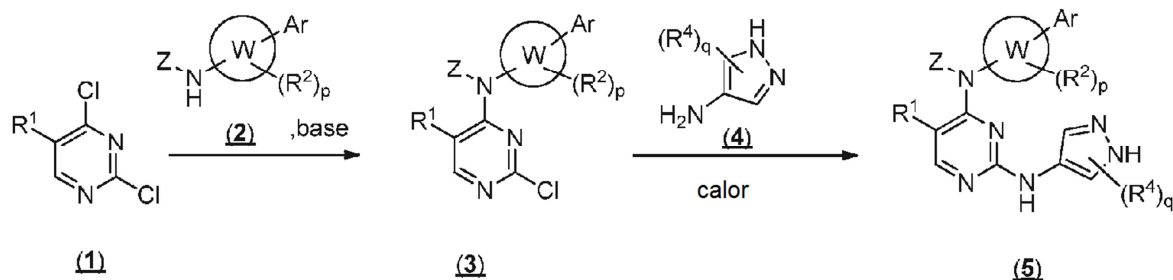
Tr tiempo de retención

10

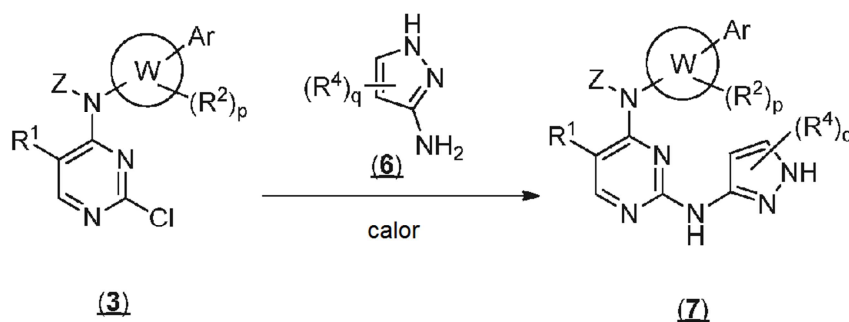
TFA ácido trifluoroacético

A continuación en los siguientes Esquema 1 ~ Esquema 8 se indican procedimientos de síntesis representativos para la preparación de los compuestos desvelados en el presente documento. A menos que se indique otra cosa, cada uno de R^1 , R^2 , R^4 , Z, Ar y W portan las definiciones expuestas anteriormente junto con la Fórmula (I); PG es a grupo protector; X es un átomo de halógeno; p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; q es 0, 1, 2 o 3.

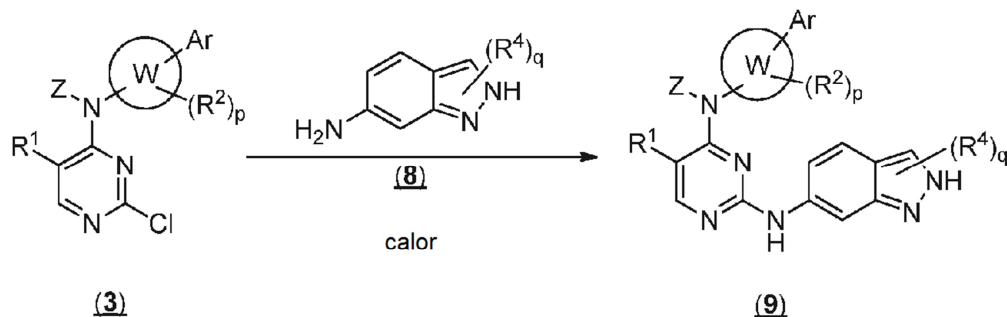
15

Esquema 1:

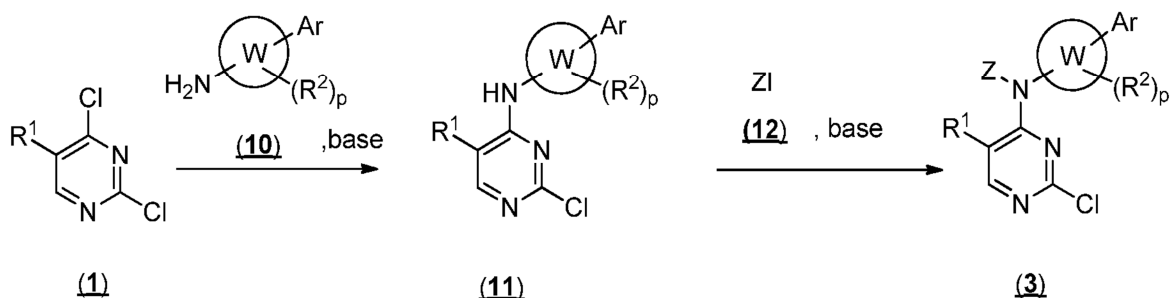
Algunos compuestos que tienen la fórmula (5) pueden prepararse por un método general ilustrado en el Esquema 1 y se describen en detalle en los ejemplos. Como se muestra en el Esquema 1, se hace reaccionar 2,4-dicloropirimidina sustituida (1) con un compuesto de amina (2) con la ayuda de una base, tal como Et₃N o DIPEA, para dar el compuesto (3). Después, el compuesto (3) se trata con 1H-pirazol-4-amina opcionalmente sustituida (4) o un clorhidrato de la misma, en presencia de un ácido, tal como TFA, solución acuosa de HCl o en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, Cs₂CO₃, o en presencia de un catalizador de Pd adecuado, tal como Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(dba)₃ y con la ayuda de irradiación de microondas, a temperatura elevada (que varía de 50 °C a 200 °C), para dar el inhibidor de quinasa deseado (5).

Esquema 2:

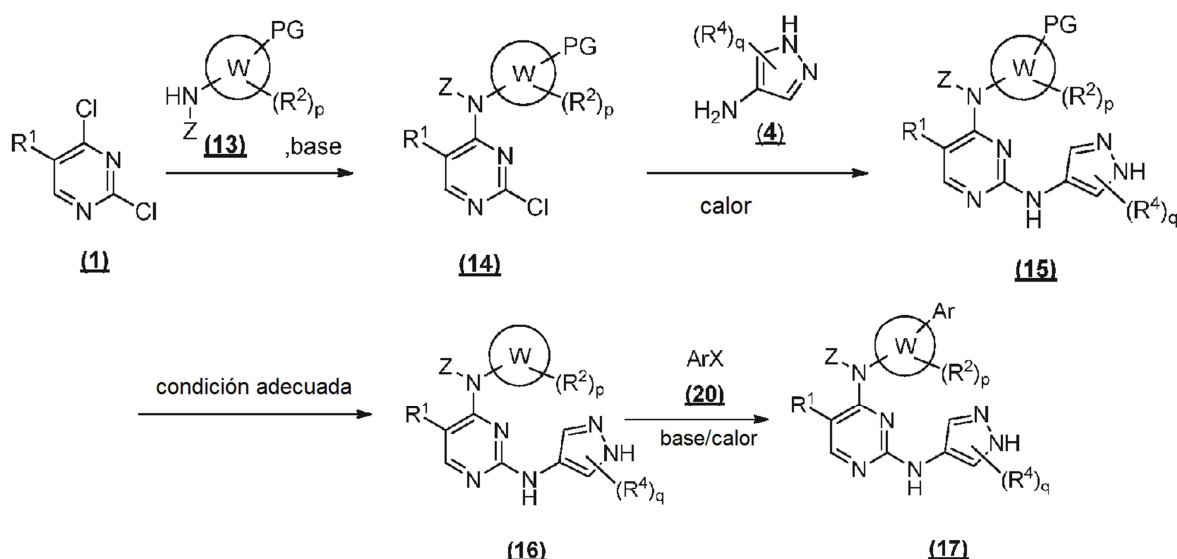
Algunos compuestos que tienen la fórmula (7) pueden prepararse por un método general ilustrado en el Esquema 2 y se describen en detalle en los ejemplos. Como se muestra en el Esquema 2, el intermedio (3) se trata con 1H-pirazol-3-amina opcionalmente sustituida (6) o un clorhidrato de la misma, en presencia de un ácido, tal como TFA, solución acuosa de HCl o en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, Cs₂CO₃, o en presencia de un catalizador de Pd adecuado, tal como Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(dba)₃ y con la ayuda de irradiación de microondas, a temperatura elevada (que varía de 50 °C a 200 °C), para dar el inhibidor de quinasa deseado (7).

Esquema 3:

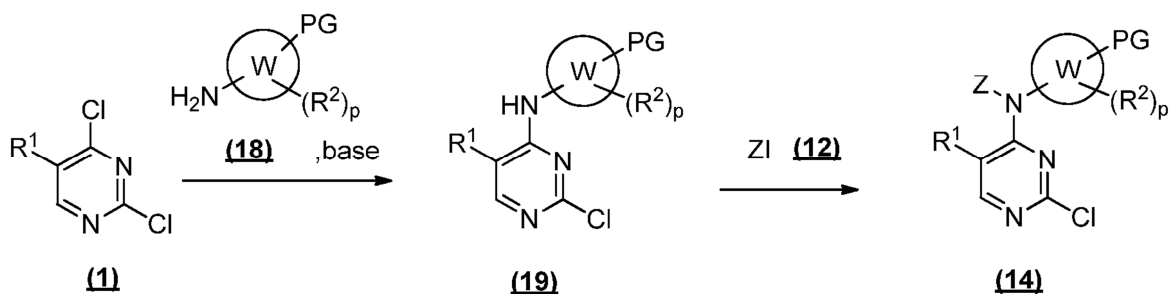
Algunos compuestos que tienen la fórmula (9) pueden prepararse por un método general ilustrado en el Esquema 3 y se describen en detalle en los ejemplos. Como se muestra en el Esquema 3, el intermedio (3) se trata con 6-amino-2H-indazol opcionalmente sustituido (8) o un clorhidrato del mismo, en presencia de un ácido, tal como TFA, solución acuosa de HCl o en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, Cs₂CO₃, o en presencia de un catalizador de Pd adecuado, tal como Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(dba)₃ y con la ayuda de irradiación de microondas, a temperatura elevada (que varía de 50 °C a 200 °C), para dar el inhibidor de quinasa deseado (9).

Esquema 4:

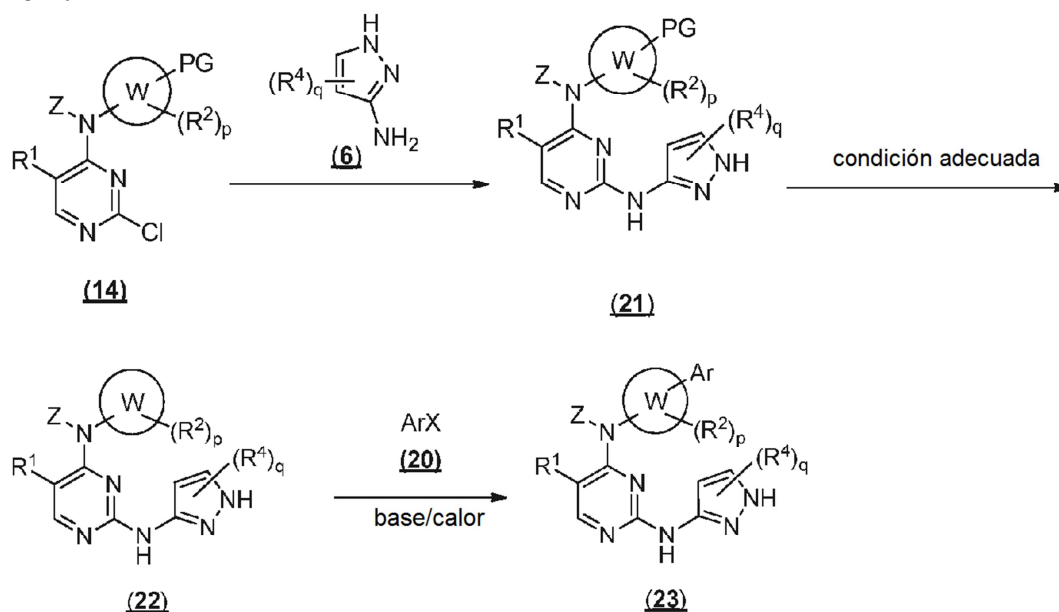
Algunos compuestos intermedios que tienen formula **(3)** pueden prepararse mediante un método general ilustrado en el Esquema 4 y se describe en detalle en los ejemplos. Como se muestra en el Esquema 4, la 2,4-dicloropirimidina sustituida **(1)** se hace reaccionar con un compuesto de amina **(10)** con la ayuda de una base, tal como Et₃N, DIPEA para dar el compuesto **(11)**. Después, el compuesto **(11)** se trata con el yoduro **(12)**, en presencia de una base, tal como NaH, NaOH para dar el compuesto intermedio **(3)**.

Esquema 5:

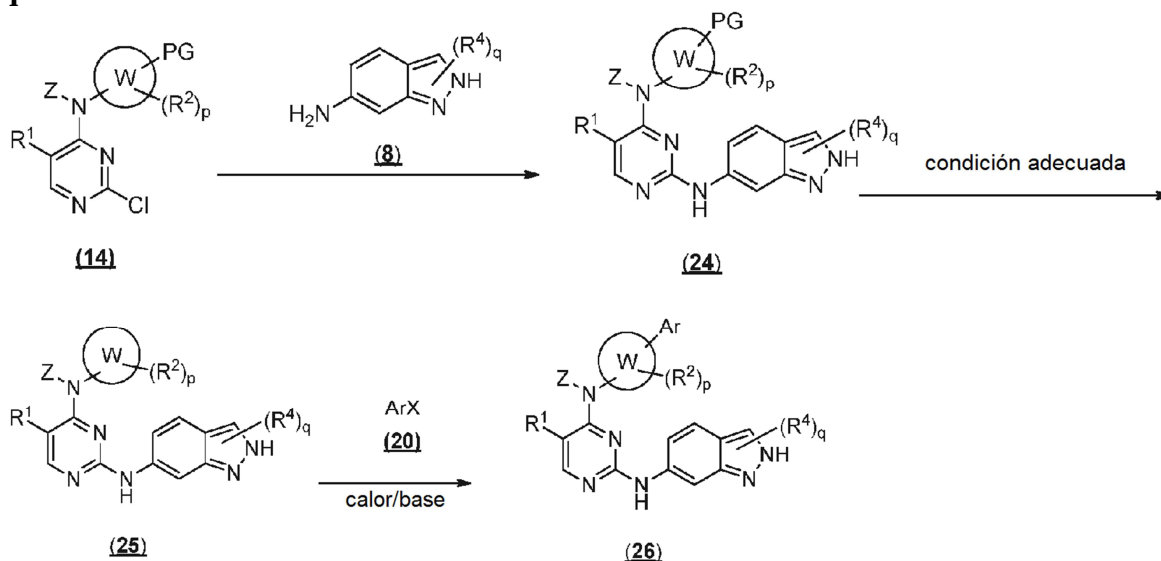
Algunos compuestos que tienen la formula **(17)** pueden prepararse por un método general ilustrado en el Esquema 5 y se describen en detalle en los ejemplos. Como se muestra en el Esquema 5, la 2,4-dicloropirimidina sustituida **(1)** se hace reaccionar con un compuesto de amina **(13)** con la ayuda de una base, tal como Et₃N o DIPEA, para dar el compuesto **(14)**. El compuesto **(14)** se trata con 1H-pirazol-4-amina opcionalmente sustituida **(4)** o un clorhidrato de la misma, en presencia de un ácido, tal como TFA, solución acuosa de HCl o en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, Cs₂CO₃, o en presencia de un catalizador de Pd adecuado, tal como Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(dba)₃ y con la ayuda de irradiación de microondas, a temperatura elevada (que varía de 50 °C a 200 °C), para dar el compuesto **(15)**. El grupo protector del compuesto **(15)** se retira en condiciones ácidas, tales como ácido trifluoroacético, una solución de HCl en EtOAc o cualquier otra condición adecuada, para dar el compuesto **(16)**. El compuesto **(16)** se hace reaccionar con un compuesto aromático **(20)** en una condición alcalina para dar el inhibidor de proteína quinasa deseado **(17)**.

Esquema 6:

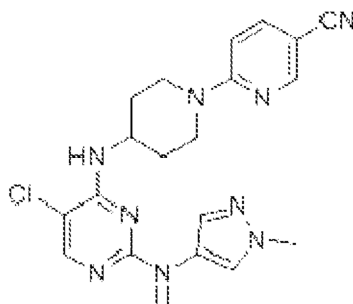
Algunos compuestos intermedios que tienen la fórmula (14) pueden prepararse por un método general ilustrado en el Esquema 6 y se describe en detalle en los ejemplos. Como se muestra en el Esquema 6, la 2,4-dicloropirimidina sustituida (1) se hace reaccionar con un compuesto de amina (18) con la ayuda de una base, tal como Et₃N, DIPEA para dar el compuesto (19). Después, el compuesto (19) se trata con el yoduro (12), en presencia de una base, tal como NaH, NaOH, para dar el compuesto intermedio (14).

Esquema 7:

Algunos compuestos que tienen la fórmula (23) pueden prepararse por un método general ilustrado en el Esquema 7 y se describen en detalle en los ejemplos. Como se muestra en el Esquema 7, el compuesto (14) se trata con 1H-pirazol-3-amina opcionalmente sustituida (6) o un clorhidrato de la misma, en presencia de un ácido, tal como TFA, solución acuosa de HCl o en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, Cs₂CO₃, o en presencia de un catalizador de Pd adecuado, tal como Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(dba)₃ y con la ayuda de irradiación de microondas, a temperatura elevada (que varía de 50 °C a 200 °C), para dar el compuesto (21). El grupo protector del compuesto (21) se retira en condiciones ácidas, tales como ácido trifluoroacético, una solución de HCl en EtOAc o cualquier otra condición adecuada, para dar el compuesto (22). El compuesto (22) se hace reaccionar con un compuesto aromático (20) en una condición alcalina para dar el inhibidor de proteína quinasa deseado (23).

Esquema 8:

Algunos compuestos que tienen la fórmula **(26)** pueden prepararse por un método general ilustrado en el Esquema 8 y se describen en detalle en los ejemplos. Como se muestra en el Esquema 8, el compuesto **(14)** se trata con 6-amino-2H-indazol opcionalmente sustituido **(8)** o un clorhidrato del mismo, en presencia de un ácido, tal como TFA, solución acuosa de HCl o en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, Cs₂CO₃, o en presencia de un catalizador de Pd adecuado, tal como Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(dba)₃ y con la ayuda de irradiación de microondas, a temperatura elevada (que varía de 50 °C a 200 °C), para dar el compuesto **(24)**. El grupo protector del compuesto **(24)** se retira en condiciones ácidas, tales como ácido trifluoroacético, una solución de HCl en EtOAc o cualquier otra condición adecuada, para dar el compuesto **(25)**. El compuesto **(25)** se hace reaccionar con un compuesto aromático **(20)** en una condición alcalina para dar el inhibidor de proteína quinasa deseado **(26)**.

Ejemplos**Ejemplo 1 6-(4-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo****Etapla 1) (1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo**

Una mezcla de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (3,00 g, 15,00 mmol), 6-cloronicotinonitrilo (2,08 g, 15,00 mmol) y Na₂CO₃ (3,20 g, 30,19 mmol) en DMF (40 ml) se calentó a 90 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (120 ml), y después se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se calentó con una mezcla de PE y EtOAc (10/1 (v/v), 80 ml) y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,50 g, rendimiento 99 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 247,0 [(M-C₄H₈)+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,40 (d, J = 2,36 Hz, 1H), 7,62-7,59 (dd, J = 2,36 Hz, 9,08 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,08 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,08-2,06 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,43-1,37 (m, 2H).

Etapla 2) 6-(4-aminopiperidin-1-il)nicotinonitrilo

A una solución de (1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,79 g, 5,92 mmol) en DCM (20 ml) se

añadió gota a gota una solución de HCl en EtOAc (3,0 M, 6,0 ml, 18 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, después la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y la solución resultante se extrajo con DCM (30 ml x 2). La capa acuosa separada se ajustó a pH = 9 con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y después se extrajo con una mezcla de DCM y MeOH (10/1(v/v), 30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,08 g, rendimiento 90 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 203,0 [M+H]⁺;

RMN ¹H (300M Hz, CDCl₃) δ (ppm): 8,39 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,06 Hz, 2,37 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 4,39-4,32 (m, 2H), 3,05-2,05 (m, 3H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,45- 1,26 (m, 2H).

Etapas 3) 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

A una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (500 mg, 2,75 mmol) y 6-(4-aminopiperidin-1-il)nicotinonitrilo (670 mg, 3,3 mmol) en isopropanol (35 ml) se añadió trietilamina (560 mg, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se separó y después se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOAc (v/v) = 15/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (750 mg, rendimiento 78 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 348,8 [M+H]⁺;

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,42 (d, J = 3Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,66 (dd, J = 3 Hz, 3Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,38 (m, 3H), 3,20 (t, J = 12 Hz, 2H), 2,19 (d, J = 9Hz, 2H), 1,55 (m, 2H).

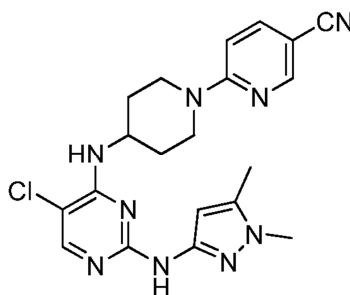
Etapas 4) 6-(4-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

A una solución de 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo (120 mg, 0,34 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-4-amina (40 mg, 0,41 mmol) en isopropanol (7 ml) se añadió una solución acuosa 3 M de HCl (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 120/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (90 mg, rendimiento 63,8 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 409,8 [M+H]⁺;

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,05 (s, 1H), 8,50 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,99 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6 Hz, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,08 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

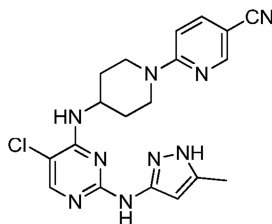
Ejemplo 2 6-(4-(5-cloro-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo



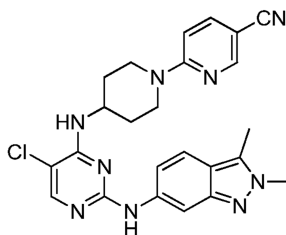
A una solución de 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo (100 mg, 0,286 mmol) en *n*-butanol (5 ml) se añadió 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (95 mg, 0,859 mmol) y TFA (212 µl, 2,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (15 ml x 3), seguido de salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EA/MeOH (v/v/v) = 25/5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (53 mg, rendimiento 44 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 423,7 [M+H]⁺;

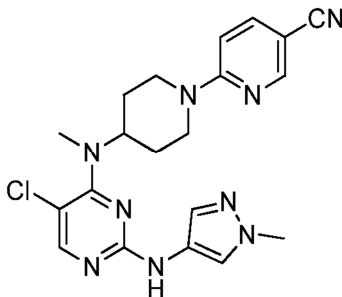
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,17 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 9,1; 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,57-4,51 (m, 2H), 4,32-4,19 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 3 6-(4-(5-cloro-2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

- 5 A una solución de 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo (100 mg, 0,286 mmol) y 5-metil-1H-pirazol-3-amina (114 mg, 0,858 mmol) en isopropanol (10 ml) se añadió TFA (106 µl, 1,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 48 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a 0,5 ml al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y después se ajustó a pH = 8 con una solución acuosa 1 M de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (15 ml x 5). Las capas de DCM combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (48 mg, rendimiento 41 %).
- 10 CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 409,7 [M+H]⁺;
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,76 (s a, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,49 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,80 (s a, 1H), 6,32 (s a, 1H), 4,57-4,51 (m, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,67-1,50 (m, 2H).
- 15

Ejemplo 4 6-(4-((5-cloro-2-((2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

- 20 A una solución de 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo (100 mg, 0,29 mmol) y clorhidrato de 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amino (68 mg, 0,35 mmol) en isopropanol (10 ml) se añadió una solución acuosa 3 M de HCl (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se separó y después se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 100/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, rendimiento 63,8 %). CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 474,1 [M+H]⁺;
- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 9,0 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,58-4,52 (m, 2H), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,08-3,17 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 2H).
- 30

Ejemplo 5 6-(4-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

Etapla 1) (1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 6-cloronicotinonitrilo (200 mg, 1,44 mmol) y metil(piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (620 mg, 2,88 mmol) en DMF (20 ml) se añadió K₂CO₃ (600 mg, 4,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (40 ml) y la mezcla resultante se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (394 mg, rendimiento 86 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 316,8 [M+H]⁺;

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,4 Hz, J = 9 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,51-4,56 (m, 3H), 2,91-3,01 (m, 1H), 2,70 (s, 4H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapla 2) 6-(4-(metil)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

A una solución de (1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (430 mg, 1,36 mmol) en DCM (40 ml) se añadió TFA (2,33 g, 20,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (40 ml) y después se lavó con una solución acuosa 1 M de NaOH (30 ml), seguido de salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del en forma de un aceite de color amarillo claro (265 mg, rendimiento 100 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 216,9 [M+]⁺;

RMN ¹H (300M Hz, CDCl₃) δ (ppm): 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4 Hz, J = 9 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,36 (m, 2H).

Etapla 3) 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il) nicotinonitrilo

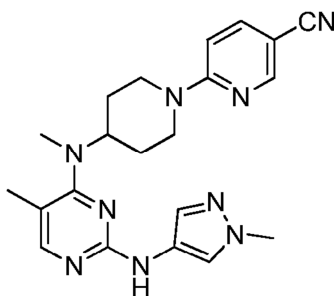
A una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (185 mg, 1,02 mmol) y 6-(4-(metilamino)piperidin-1-il) nicotinonitrilo (265 mg, 1,224 mmol) en isopropanol (40 ml) se añadió trietilamina (206 mg, 2,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 8/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (266 mg, rendimiento 72 %).

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,42 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 2,1Hz, J = 9,3Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9Hz, 1H), 5,66-4,73 (m, 1H), 4,56-4,64 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,10- 3,00 (m, 2H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H).

Etapla 4) 6-(4-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

A una solución de 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo (250 mg, 0,69 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-4-amina (80 mg, 0,82 mmol) en isopropanol (25 ml) se añadió una solución acuosa 3 M de HCl (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 100/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (230mg, rendimiento 78,8 %). CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 423,7 [M+H]⁺;

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,15 (s a, 1H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 2,4 Hz, J = 6,3Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,65- 4,59 (m, 2H), 4,42-4,53 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,85-1,72 (m, 4H).

Ejemplo 6 6-(4-(metil(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

Etapa 1) 6-(4-((2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

A una solución de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (401,3 mg, 2,462 mmol) en EtOH (25 ml) se añadieron TEA (747,5 mg, 7,387 mmol) y clorhidrato de 6-(4-aminopiperidin-1-il)nicotinonitrilo (704,2 mg, 2,950 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 22 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (490 mg, rendimiento 60,7 %). CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 328,9 [M+H]⁺.

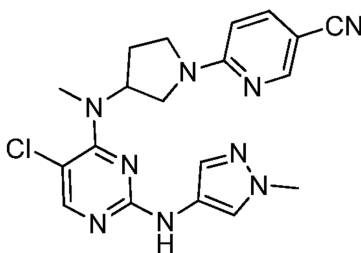
Etapa 2) 6-(4-((2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il) nicotinonitrilo

A una solución de hidruro sódico (91,1 mg, 2,28 mmol, suspensión al 60 % en aceite mineral) en THF anhidro (10 ml) se añadió gota a gota una solución de 6-(4-((2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il) nicotinonitrilo (490 mg, 1,490 mmol) en THF anhidro (15 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se añadió gota a gota yodometano (423,8 mg, 2,986 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas más a temperatura ambiente y se añadió gota a gota más yodometano (423,8 mg, 2,986 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se inactivó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 3/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (120 mg, rendimiento 23,5 %). CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 342,9 [M+H]⁺.

Etapa 3) 6-(4-(metil)(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

Una solución de 6-(4-((2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il) nicotinonitrilo (120 mg, 0,3501 mmol), DIPEA (146,2 mg, 1,131 mmol) y clorhidrato de 1-metil-1H-pirazol-4-amina (76,7 mg, 0,574 mmol) en *n*-BuOH (3 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 150 °C durante 20 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 40/1) para dar un sólido de color amarillo claro. El producto en bruto se recrystalizó en acetona para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (78,6 mg, rendimiento 55,7 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 404,0 [M+H]⁺;
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,13 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 4,38 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,03 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,83-1,70 (m, 4H).

Ejemplo 7 6-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il) (metil)amino)pirrolidin-1-il)nicotinonitriloEtapa 1) (1-(5-cianopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de metil(pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (1,01 g, 5,04 mmol) en EtOH (25 ml) se añadieron TEA (1,52 g, 15,0 mmol) y 6-cloropiridin-3-carbonitrilo (692,6 mg, 4,999 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,02 g, rendimiento 66,6 %). CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 303,0 [M+H]⁺.

Etapa 2) clorhidrato de 6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo

A una solución de (1-(5-cianopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (1,02 g, 3,37 mmol) en EtOAc (20 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (3 M, 20 ml, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (800 mg, rendimiento 99 %). CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 203,1 [M+H]⁺.

Etapla 3) 6-(3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo

A una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (303 mg, 1,6519 mmol) en EtOH (25 ml) se añadieron TEA (665,7 mg, 6,579 mmol) y clorhidrato de 6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (587,9 mg, 2,463 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (350 mg, rendimiento 40,7 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 349,2 [M+H]⁺;

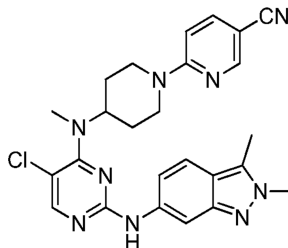
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,45 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,43-6,39 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 8,9, 7,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,41 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 12,7, 9,0 Hz, 1H).

Etapla 4) 6-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo

Una solución de 6-(3-((2,5-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)pirrolidin-1-il) nicotinonitrilo (330 mg, 0,9450 mmol), DIPEA (491,3 mg, 3,801 mmol) y clorhidrato de 1-metil-1H-pirazol-4-amina (254,1 mg, 1,902 mmol) en *n*-BuOH (5 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 150 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 80/1) para dar un sólido de color amarillo claro. El producto en bruto se recrystalizó en acetona para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (220 mg, rendimiento 56,7 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 410,2 [M+H]⁺;

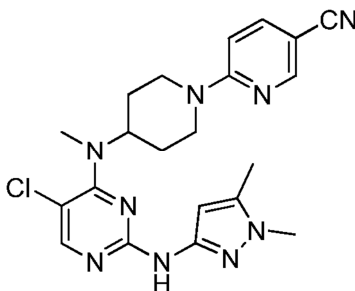
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71-7,59 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,15-5,04 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 18,1; 9,0 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,43-2,23 (m, 2H).

Ejemplo 8 6-(4-((5-cloro-2-((2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il) (metil)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

Una mezcla de 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo (250 mg, 0,6883 mmol), clorhidrato de 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina (138,6 mg, 0,7012 mmol), diacetato de paladio (30,2 mg, 0,135 mmol), BINAP (83,5 mg, 0,134 mmol) y carbonato de cesio (675,4 mg, 2,073 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 150 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 60/1) para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. El producto en bruto se recrystalizó en metanol (10 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (145 mg, rendimiento 43 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 488,30 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,65 (ddd, J = 12,0, 8,0, 4,1 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 17,3 Hz, 3H), 3,07 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,51 (d, J = 18,2 Hz, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,78 (cd, J = 12,4,4,1 Hz, 2H).

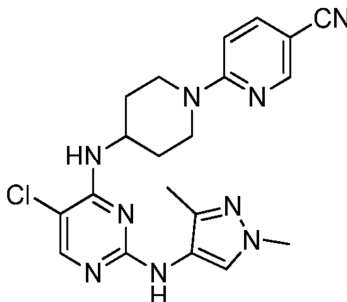
Ejemplo 9 6-(4-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il) (metil)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

A una solución de 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo (250 mg, 0,6883 mmol) y 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-amina (153 mg, 1,3766 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (392,5 mg, 3,442 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 100/1) para dar el producto del

título en forma de un sólido de color blanco (155 mg, rendimiento 51,42 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z : 438,3 $[M+H]^+$;
RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,62 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,01 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,83 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,74 (dd, J = 20,9, 11,9 Hz, 2H).

Ejemplo 10 6-(4-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

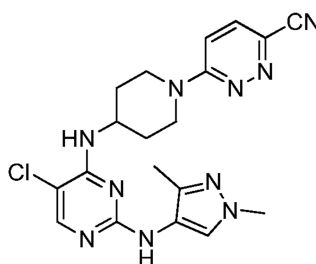


Una mezcla de 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo (153,2 mg, 0,4387 mmol), clorhidrato de 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina (104,2 mg, 0,7059 mmol) y DIPEA (230,8 mg, 1,786 mmol) en *n*-BuOH (5 ml) se agitó a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 10 horas. La solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 80/1) para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por a TLC preparativa (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (43,9 mg, rendimiento 23,6 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z : 424,20 $[M+H]^+$;

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,41 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,58-6,34 (m, 1H), 5,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,24 (dt, J = 10,2, 6,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,17 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21- 2,14 (m, 2H), 1,54 (td, J = 15,0, 3,9 Hz, 2H).

Ejemplo 11 6-(4-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo



Etapas 1) (1-(6-cianopiridazin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de piperidin-4-il carbamato de *tert*-butilo (1,40 g, 6,99 mmol) y 6-cloropiridazin-3-carbonitrilo (967,4 mg, 6,93 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió Et₃N (976,2 mg, 9,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se batió con una mezcla de EtOH y agua (10 ml/1 ml) durante 0,5 horas y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (2,13 g, rendimiento 100 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z : 304,2 $[M+H]^+$;

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,83 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,18 (m, 2H), 1,84 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Etapas 2) 6-(4-aminopiperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo

A una suspensión de (1-(6-cianopiridazin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (2,03 g, 6,69 mmol) en DCM (15 ml) se añadió una solución de HCl en EtOAc (4 M, 15 ml, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5

h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (30 ml) y se ajustó a pH = 10 con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, después se extrajo con DCM (250 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (1,20 g, rendimiento 88,2 %).

5 CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 204,2 [M+H]⁺.

Etapas 3) 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo

10 A una suspensión de 6-(4-amino-1-piperidil)piridazina-3-carbonitrilo (1,20 g, 5,90 mmol) y 2,4,5-tricloropirimidina (1,50 g, 8,18 mmol) en EtOH (30 ml) se añadió Et₃N (1,74 g, 17,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 horas y después se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (250 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (1,06 g, rendimiento 51,3 %).

15 CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 349,9 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,07 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,27 (dd, J = 12,6, 2,8 Hz, 2H), 1,62 (dd, J = 12,0, 3,7 Hz, 2H).

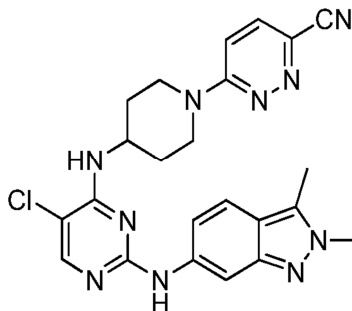
20 Etapas 4) 6-(4-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo

25 A una suspensión de 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo (276,6 mg, 0,79 mmol) y clorhidrato de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-amina (210,0 mg, 1,42 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadieron Pd(OAc)₂ (51,5 mg, 0,23 mmol), BINAP (105,6 mg, 0,16 mmol) y carbonato de cesio (778,9 mg, 2,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C en irradiación de microondas durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM (v/v) = 1/40) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (64,4 mg, rendimiento 19,2 %).

30 CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 425,3 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,92 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,32 (s a, 1H), 5,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,28 (m, 5H), 1,67 (m, 2H).

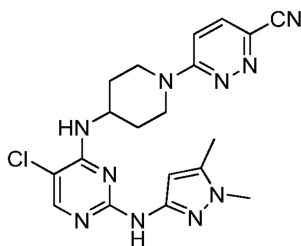
Ejemplo 12 6-(4-((5-cloro-2-((2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo

35



40 A una suspensión de 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo (167,3 mg, 0,478 mmol) y clorhidrato de 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina (199,5 mg, 1,01 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadieron Pd(OAc)₂ (30,2 mg, 0,14 mmol), BINAP (78,6 mg, 0,12 mmol) y carbonato de cesio (481,0 mg, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C en irradiación de microondas durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM (v/v) = 1/40) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (94,2 mg, rendimiento 41,5 %).

45 CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 475,3 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 15,0, 9,3 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,24 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,07 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,68 (cd, J = 12,6, 3,9 Hz, 2H).

Ejemplo 13 6-(4-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo

5

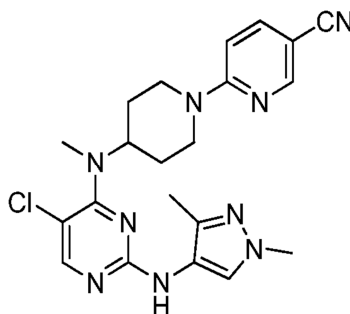
A una suspensión de 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo (167,2 mg, 0,478 mmol) y 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (145,1 mg, 1,31 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadieron Pd(OAc)₂ (26,9 mg, 0,12 mmol), BINAP (80,7 mg, 0,12 mmol) y carbonato de cesio (346,6 mg, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C en irradiación de microondas durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM (v/v) = 1/40) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (143,5 mg, rendimiento 70,7 %).

10

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 425,1 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,14 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 1,63 (cd, *J* = 12,7, 3,8 Hz, 2H).

15

Ejemplo 14 6-(4-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

20

Una mezcla de 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo (156,7 mg, 0,4314 mmol), DIPEA (242,5 mg, 1,876 mmol) y clorhidrato de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-amina (122,4 mg, 0,8292 mmol) en *n*-BuOH (4 ml) se calentó a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente y se agitó durante 16 horas. La solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 60/1) y después por TLC preparativa (DCM/MeOH) (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (87,5 mg, rendimiento 46 %).

25

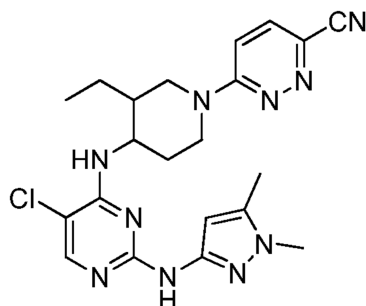
CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 438,3 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 6,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,25-6,38 (m, 1H), 4,63-4,47 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,02-2,91 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 1,88-1,94 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H).

30

Ejemplo 15 6-(4-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo

35



Etapa 1) (S)-N-(1-bencilpiperidin-4-ilideno)-1-feniletanamina

Una mezcla de 1-bencilpiperidin-4-ona (30,06 g, 158,8 mmol) y (16)-1-feniletanamina (28,92 g, 238,7 mmol) en tolueno (300 ml) se calentó a reflujo durante 46 horas y se retiró del agua mediante una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a t.a y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2) 1-bencil-3-etil-N-((R)-1-feniletil)piperidin-4-amina

A -10 °C, a una solución de (6)-N-(1-bencilpiperidin-4-ilideno)-1-fenil etanamina (46,35 g, 158,5 mmol) en THF (250 ml) se añadió gota a gota una solución de LDA en THF (125 ml, 2 M). La reacción se agitó en una atmósfera de N₂ durante 2 horas. Después se añadió yodoetano (20,5 ml, 255 mmol) a la solución anterior y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después de se enfrió a -78 °C, se añadieron etanol (250 ml) y borohidruro sódico (9,62 g, 254 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 15 min a -78 °C y después se movió a -10 °C y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/3 a 1/1 a 100 % de EtOAc) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (12,50 g, rendimiento 24,5 %).
CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 323,4 [M+H]⁺.

Etapa 3) 3-etil-N-((R)-1-feniletil)piperidin-4-amina

A una solución de 1-bencil-3-etil-N-[(1R)-1-feniletil]piperidin-4-amina (12,50 g, 38,76 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 ml) a 0 °C se añadió gota a gota carbonocloridato de 1-cloroetil (5,0 ml, 46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se calentó a reflujo y se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (una solución de NH₃ en MeOH (3M)/DCM (v/v) = 1/30 a 1/10) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color pardo (6,15 g, rendimiento 68,3 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 233,1 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,35-7,27 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 1H), 3,96 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,41 (td, J = 12,3, 2,6 Hz, 1H), 2,14-2,07 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,17-0,95 (m, 3H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Etapa 4) 3-etil-4-(((R)-1-feniletil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A 0 °C, a una solución de 3-etil-N-((1R)-1-feniletil)piperidin-4-amina (6,15 g, 26,5 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadieron trietilamina (9,2 ml, 66 mmol) y Boc₂O (9,1 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (8,80 g, rendimiento 100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 333,1 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,36-7,20 (m, 5H), 3,96-3,89 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,06- 1,97 (m, 2H), 1,79 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,27-0,96 (m, 5H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Etapa 5) 4-amino-3-etilpiperidin-1-carboxilato acetato de *terc*-butilo

A una solución de 3-etil-4-(((R)-1-feniletil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,80 g, 26,5 mmol) en ácido acético (100 ml) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (0,90 g). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C en una atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y después el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (7,63 g, rendimiento 100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

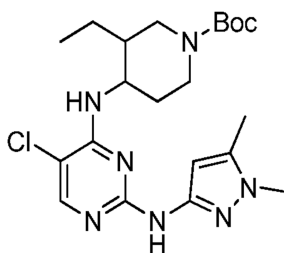
CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 173,2 [M-55]⁺.

Etapa 6) 4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de acetato de 4-amino-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,04 g, 26,5 mmol) en etanol (100 ml) se añadieron 2,4,5-tricloropirimidina (4,85 g, 26,4 mmol) y trietanamina (14,7 ml, 105 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/10 a 1/8) para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (4,80 g, rendimiento 48,3 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 375,2 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 5,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,31-4,10 (m, 1H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,40-1,38 (m, 2H), 1,24-1,10 (m, 1H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

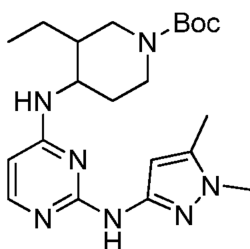
Etapa 7) 4-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



5

y

4-((2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



10

A una suspensión de 4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,27 g, 0,71 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (6,0 ml) se añadió 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (0,16 g, 1,44 mmol), diacetato de paladio (32 mg, 0,14 mmol), BINAP (90 mg, 0,14 mmol) y carbonato de cesio (0,47 g, 1,43 mmol). La mezcla se desgasificó y se cargó de nuevo con nitrógeno varias veces en un tubo cerrado herméticamente y después se agitó en irradiación de microondas a 150 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/una solución de NH₃ en MeOH (3 M) (v/v) = 100/1 a 50/1 a 30/1 a 10/1) para dar el 4-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo (0,19 g, rendimiento 60 %), también se obtuvo 4-((2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color pardo (0,20 g, 67 %, impuro).

Para 4-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 450,4 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,90 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,12-3,91 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,93 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,61 (a, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,22 (s, 1H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Para 4-((2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 416,0 [M+H]⁺.

Etapa 8) 5-cloro-N²-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-N⁴-(3-etilpiperidin-4-il)pirimidina-2,4-diamina

A una suspensión de 4-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,19 g, 0,42 mmol) en DCM (10 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en EtOAc (10 ml, 30 mmol, 3 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (10 ml) y una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 3) y DCM/MeOH (v/v) = 10/1 (20 ml x 3) en secuencia. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/una solución de NH₃ en MeOH (3M) (v/v) = 30/1 a 20/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,13 g, rendimiento 88 %).

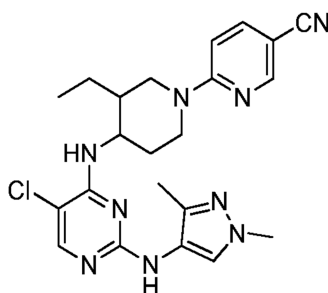
CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 350,3 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,89 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,99-3,87 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,27 (dd, J = 12,5, 3,5 Hz, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,76- 2,67 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 2H), 1,22-1,13 (m, 1H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Etapla 9) 6-(4-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo

A una suspensión de 5-cloro-*N*²-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-*N*⁴-(3-etilpiperidin-4-il)pirimidina-2,4-diamina (0,12 g, 0,34 mmol) en EtOH (10,0 ml) se añadieron 6-cloropiridazina-3-carbonitrilo (96 mg, 0,69 mmol) y *N,N*-dietiletanamina (0,15 ml, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/una solución de NH₃ en MeOH (3M) (v/v) = 100/1 a 75/1 a 50/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (45 mg, rendimiento 29 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 453,3 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,95 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,09-4,97 (m, 1H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,56-4,42 (m, 1H), 4,27-4,14 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,35-3,22 (m, 1H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 16 6-(4-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-il)nicotinonitriloEtapla 1) 4-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (306,2 mg, 0,8159 mmol), DIPEA (423,4 mg, 3,276 mmol) y clorhidrato de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-amina (234,6 mg, 1,589 mmol) en *n*-BuOH (5 ml) se calentó a 150 °C y se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 90/1) para dar el compuesto del título en forma de un semisólido de color pardo (204 mg, rendimiento 55 %).
CL-EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 449,95 [M+H]⁺.

Etapla 2) 5-cloro-*N*²-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-*N*⁴-(3-etilpiperidin-4-il)pirimidina-2,4-diamina

A una solución de 4-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (204 mg, 0,4533 mmol) en DCM (10 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (20 ml, 30 mmol, 1,5 M). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se neutralizó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (40 ml) y la mezcla resultante se extrajo con una mezcla de DCM y MeOH (v/v = 10/1, 100 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/una solución de NH₃ en MeOH (3 M) (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (98 mg, rendimiento 62 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 349,95 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,90 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,40 (dd, *J* = 12,6, 2,9 Hz, 1H), 3,30 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,81 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,51 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (dd, *J* = 13,2, 3,7 Hz, 1H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H).

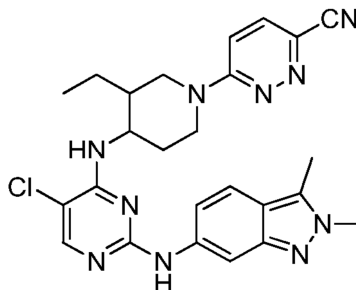
Etapla 3) 6-(4-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-il)nicotinonitrilo

A una solución de 5-cloro-*N*²-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-*N*⁴-(3-etilpiperidin-4-il) pirimidina-2,4-diamina (98 mg, 0,2801 mmol) en EtOH (10 ml) se añadieron *N,N*-dietiletanamina (89,7 mg, 0,886 mmol) y 6-cloropiridina-3-carbonitrilo (51,2 mg, 0,370 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (54 mg, rendimiento 42 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 452,30 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,42 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,13 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 13,6, 10,7 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (d,

$J = 3,2 \text{ Hz}$, 1H), 1,74-1,66 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 3H).

Ejemplo 17 6-4-((5-cloro-2-((2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo



Etapa 1) 4-((5-cloro-2-((2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-((5,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (457 mg, 1,218 mmol), clorhidrato de 2,3-dimetil-6-amino-2H-indazol (288,8 mg, 1,461 mmol) y carbonato sódico (387,5 mg, 3,656 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron diacetato de paladio (54,7 mg, 0,244 mmol) y BINAP (152,5 mg, 0,2449 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se cargó de nuevo con N_2 durante 10 min. La mezcla se agitó en irradiación de microondas a 150 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 100/1) para dar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (365 mg, rendimiento 59,95 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 500,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2) 5-cloro- N^2 -(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)- N^4 -(3-etilpiperidin-4-il)pirimidina-2,4-diamina

A una solución de 4-((5-cloro-2-((2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (365 mg, 0,7300 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en EtOAc (5 ml, 3 M). La mezcla de reacción se agitó a t.a durante 3 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y se ajustó a pH = 10 con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, después se extrajo con DCM/MeOH (v/v = 10/1, 50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM (v/v) = 1/50 a 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (138 mg, rendimiento 47,27 %).

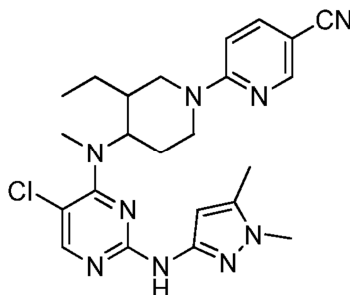
CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 200,7 $[(M+H)/2]^+$.

Etapa 3) 6-4-((5-cloro-2-((2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo

A una solución de 5-cloro- N^2 -(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)- N^4 -(3-etilpiperidin-4-il)pirimidina-2,4-diamina (138 mg, 0,345 mmol) y 6-cloropiridazina-3-carbonitrilo (72,5 mg, 0,520 mmol) en etanol (10 ml) se añadió *N,N*-dietiletanamina (70 mg, 0,692 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 100/1 a 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (62 mg, rendimiento 35,72 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 503,3 $[M+H]^+$;

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,43 (t, $J = 9,4 \text{ Hz}$, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,9$; 1,5 Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 9,7 \text{ Hz}$, 1H), 5,08 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1H), 4,73 (d, $J = 12,4 \text{ Hz}$, 1H), 4,42 (d, $J = 13,1 \text{ Hz}$, 1H), 4,23 (dt, $J = 10,1$; 6,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,35 (dd, $J = 18,7$; 7,1 Hz, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,37 (dd, $J = 13,1$; 3,5 Hz, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,59 (dt, $J = 17,0$; 7,0 Hz, 1H), 1,32 (dd, $J = 15,1$; 7,1 Hz, 2H), 0,98 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 3H).

Ejemplo 18 6-4-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)-3-etilpiperidin-1-il)nicotinonitrilo

5

Etapla 1) 4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,31 g, 3,49 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (al 60 % suspendido en aceite mineral, 98,6 mg, 2,47 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota yodometano (0,2 ml, 3 mmol) a la solución anterior. La mezcla resultante se movió a temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/10) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (662,3 mg, rendimiento 48,7 %). CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 389,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 4,36-4,29 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,27-1,24 (m, 1H), 1,03-0,93 (m, 1H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

20 Etapla 2) 4-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (212,4 mg, 0,55 mmol) y 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-amina (94,2 mg, 0,85 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron diacetato de paladio (12,5 mg, 0,06 mmol), BINAP (69,1 mg, 0,11 mmol) y carbonato sódico (117,8 mg, 1,11 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ a 150 °C en irradiación de microondas durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM (v/v) = 1/100) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (203,0 mg, rendimiento 80,2 %). CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 463,9 [M+H]⁺.

30 Etapla 3) 5-cloro-N²-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-N⁴-(3-etilpiperidin-4-il)-N⁴-metilpirimidina-2,4-diamina

A una solución de HCl en EtOAc (10 ml, 3 M) se añadió 4-((5-cloro-2-((1,5-dimetilpirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (203,0 mg, 0,44 mmol, de acuerdo con el método del ejemplo 15 etapa 7). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se inactivó con agua (50 ml) y se ajustó a pH = 8 con una solución acuosa 1 M de NaOH. La mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (una solución de NH₃ en MeOH (3 M)/DCM (v/v) = 1/50 a 1/30) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (87,3 mg, rendimiento 54,8 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 364,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,94 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,31-3,15 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 1H), 0,99-0,91 (m, 1H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

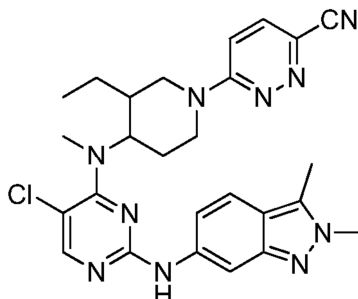
45 Etapla 4) 6-4-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)-3-etilpiperidin-1-il)nicotinonitrilo

A una solución de 5-cloro-N²-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-N⁴-(3-etilpiperidin-4-il)-N⁴-metilpirimidina-2,4-diamina (80,0 mg, 0,22 mmol) en etanol (3 ml) se añadieron 6-cloropiridina-3-carbonitrilo (57,2 mg, 0,41 mmol) y trietanamina (0,15 ml, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 8 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH/DCM (v/v) = 1/10) para proporcionar el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco (68,5 mg, rendimiento 66,9 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 466,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,64 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,66-4,56 (m, 2H), 4,42 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,15-1,04 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz,

3H).

Ejemplo 19 6-(4-((5-cloro-2-((2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)-3-etilpiperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo



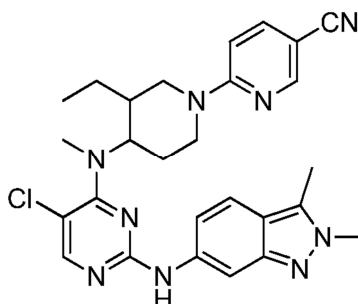
Etapa 1) 5-cloro-N²-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-N⁴-(3-etilpiperidin-4-il)-N⁴-metil pirimidina-2,4-diamina

- 10 A una solución de 4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (662,3 mg, 1,70 mmol) y clorhidrato de 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina (505,1 mg, 2,56 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron diacetato de paladio (38,7 mg, 0,17 mmol), BINAP (213,2 mg, 0,34 mmol) y carbonato sódico (542,8 mg, 5,12 mmol). La mezcla se agitó a 150 °C durante 2 horas en irradiación de microondas en una atmósfera de N₂. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (una solución de NH₃ en MeOH (3 M)/DCM (v/v) = 1/100 a 1/10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (293,3 mg, rendimiento 41,6 %).
- 15 CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 207,6 [(M+2H)/2]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,99- 6,96 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,33-3,17 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,68-2,81 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,39-2,33 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 1H), 0,98- 0,94 (m, 1H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
- 20

Etapa 2) 6-(4-((5-cloro-2-((2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)-3-etilpiperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo

- 25 A una solución de 5-cloro-N²-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-N⁴-(3-etilpiperidin-4-il)-N⁴-metilpirimidina-2,4-diamina (134,5 mg, 0,33 mmol) en etanol (5 ml) se añadieron 6-cloropiridazina-3-carbonitrilo (69,1 mg, 0,50 mmol) y trietanamina (0,15 ml, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH/DCM (v/v) = 1/15) para proporcionar el compuesto diana en forma de un sólido de color amarillo (87,4 mg, rendimiento 52,0 %).
- 30 CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 517,3 [M+H]⁺.
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 8,9; 1,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,83-4,81 (m, 1H), 4,61-4,54 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,33 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,63-1,59 (m, 1H), 1,16-1,09 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
- 35

Ejemplo 20 6-(4-((5-cloro-2-((2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)-3-etilpiperidin-1-il)nicotinonitrilo

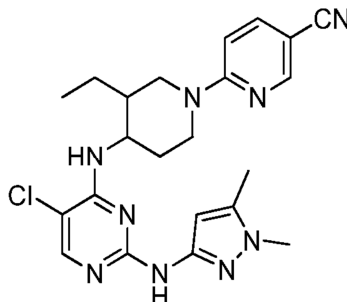


- 40 A una solución de 5-cloro-N²-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-N⁴-(3-etilpiperidin-4-il)-N⁴-metilpirimidina-2,4-diamina (155,3 mg, 0,38 mmol) en etanol (5 ml) se añadieron 6-cloropiridina-3-carbonitrilo (78,6 mg, 0,57 mmol) y trietanamina (0,16 ml, 1,1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche, y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (una solución de NH₃ en MeOH (3 M)/DCM (v/v) = 1/30) para proporcionar el compuesto diana en forma de un sólido de color amarillo (67,3 mg, rendimiento 34,8 %).
- 45

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z : 516,4 $[M+H]^+$;

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 9,0$; 2,3 Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,9$, 1,6 Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,59-4,42 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,18 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,08 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,86-1,61 (m, 3H), 1,12-1,06 (m, 1H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 21 6-(4-((5-cloro-2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-il)nicotinonitrilo

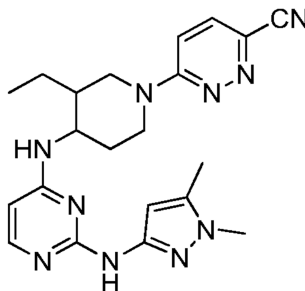


A una solución de 5-cloro- N^2 -(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)- N^4 -(3-etilpiperidin-4-il) pirimidina-2,4-diamina (202,7 mg, 0,58 mmol) en etanol (10 ml) se añadieron 6-cloropiridina-3-carbonitrilo (162,3 mg, 1,17 mmol) y TEA (0,35 ml, 2,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (una solución de NH_3 en MeOH (3 M)/DCM (v/v) = 1/20) para proporcionar el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco (91,9 mg, rendimiento 35,1 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z : 452,3 $[M+H]^+$;

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 9,0$, 2,3 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,55- 4,52 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,22-2,20 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H), 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 22 6-(4-((2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo



Etapla 1) N^2 -(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)- N^4 -(3-etilpiperidin-4-il)pirimidina-2,4-diamina

A una suspensión de 4-((2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,48 mmol) en DCM (10 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en EtOAc (10 ml, 30 mmol, 3 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 3) y DCM/MeOH (v/v = 10/1, 20 ml x 3) en secuencia. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/una solución de NH_3 en MeOH (3M) (v/v) = 50/1 a 30/1 a 15/1 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (70 mg, rendimiento 46 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z : 316,1 $[M+H]^+$;

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,93 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,81 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,63 (a, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,28 (dd, $J = 12,5$, 3,3 Hz, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,71 (td, $J = 12,2$, 2,4 Hz, 1H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,42-1,30 (m, 3H), 1,21-1,12 (m, 1H), 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

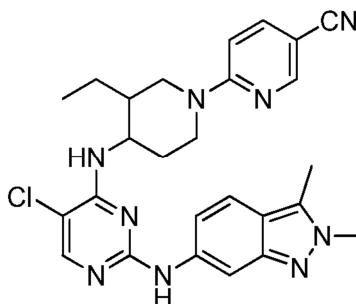
Etapla 2) 6-(4-((2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo

A una suspensión de N^2 -(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)- N^4 -(3-etilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina (70 mg, 0,22 mmol)

en EtOH (3,0 ml) se añadió 6-cloropiridazina-3-carbonitrilo (63 mg, 0,45 mmol) y *N,N*-dietiletanamina (0,10 ml, 0,72 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/una solución de NH₃ en MeOH (3M) (v/v) = 50/1 a 30/1 a 15/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (46 mg, rendimiento 50 %).

5 CL-EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 419,4 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,90-7,81 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,99 (a, 1H), 4,69-4,58 (m, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,47-4,35 (m, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,31-3,19 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

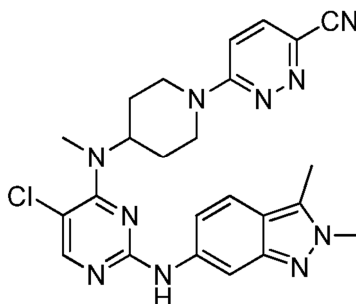
10 **Ejemplo 23 6-(4-((5-cloro-2-((2,3-dimetil-2*H*-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-etilpiperidin-1-il)nicotinonitrilo**



15 A una solución de 5-cloro-*N*²-(2,3-dimetil-2*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(3-etilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina (85 mg, 0,21 mmol) en etanol (3 ml) se añadieron 6-cloronicotinonitrilo (44 mg, 0,32 mmol) y trietanamina (64 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH/DCM (v/v) = 1/20) para proporcionar el compuesto diana en forma de un sólido de color verde (57,3 mg, rendimiento 53,7 %).

20 CL-EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 501,9 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,25 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,32 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,01 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 1,00 (c, *J* = 7,4 Hz, 3H).

25 **Ejemplo 24 6-(4-((5-cloro-2-((2,3-dimetil-2*H*-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo**



30 Etapla 1) (1-(6-cianopiridazin-3-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de metil(piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (605,8 mg, 2,83 mmol) y 6-cloropiridazina-3-carbonitrilo (796,5 mg, 5,71 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió Et₃N (1,14 g, 11,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (252,0 mg, rendimiento 28,1 %).

40 CL-EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 318,0 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,45 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 4,33 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,11 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Etapla 2) clorhidrato de 6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridazin-3-carbonitrilo

45 A una suspensión de (1-(6-cianopiridazin-3-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (235,4 mg, 0,74 mmol) en

DCM (10 ml) se añadió una solución de HCl en EtOAc (4 M, 10 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (188,2 mg, rendimiento 100 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 218,2 [M+H]⁺.

5

Etapas 3) 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il ((metil)amino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo

A una suspensión de clorhidrato de 6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo (188,2 mg, 0,74 mmol) y 2,4,5-tricloropirimidina (208,9 mg, 1,14 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió Et₃N (270,6 mg, 2,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (85,4 mg, rendimiento 31,6 %).

10

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 364,1 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,13 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,74 (m, 3H), 3,19 (dd, J = 18,8, 7,2 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,03 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,88 (ddd, J = 24,6, 12,3, 4,1 Hz, 2H).

15

Etapas 4) 6-(4-((5-cloro-2-((2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo

A una suspensión de 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo (66,9 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina (60,8 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se añadieron Pd(OAc)₂ (14,0 mg, 0,06 mmol), BINAP (31,0 mg, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (207,0 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C en irradiación de microondas durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM (v/v) = 1/60) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (29,5 mg, rendimiento 32,8 %).

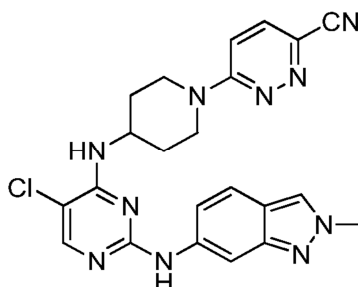
25

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 488,8 [M+H]⁺;

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,29 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,08 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 1,88 (cd, J = 12,5, 4,2 Hz, 2H).

30

Ejemplo 25 6-(4-((5-cloro-2-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo



35

Etapas 1) N-(difenilmetileno)-2-metil-2H-indazol-6-amina

A una solución de 6-bromo-2-metil-2H-indazol (1 g, 4,738 mmol), difenilmetanimina (1,29 g, 7,12 mmol) y *tert*-butoxisodio (911 mg, 9,480 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se añadieron BINAP (295 mg, 0,474 mmol) y Pd₂(dba)₃ (224 mg, 0,237 mmol). La mezcla se desgasificó durante 5 min y se cargó de nuevo con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,45 g, rendimiento 98,3 %).

40

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 312,4 [M+H]⁺.

45

Etapas 2) 2-metil-2H-indazol-6-amina

A una solución de N-(difenilmetileno)-2-metil-2H-indazol-6-amina (1,45 g, 4,66 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió una solución de HCl en EtOAc (10 ml, 4 M). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (15 ml) y la mezcla se ajustó a pH = 8–9 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM (40 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 50/1 a 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (678 mg, rendimiento 98,9 %).

50

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 148,2 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,70 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,58 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H),

55

4,10 (s, 3H), 3,66 (s, 2H).

Etapas 3) 4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (2 g, 10,904 mmol) en etanol (50 ml) se añadieron 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,62 g, 13,1 mmol) y TEA (2,21 g, 21,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó con a cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/20 a 1/10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,2 g, rendimiento 85 %). EM (IEN, ion pos.) m/z: 347,3 [M+H]⁺.

Etapas 4) 4-((5-cloro-2-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,8641 mmol), 2-metil-2H-indazol-6-amina (191 mg, 1,2977 mmol) y carbonato de cesio (845 mg, 2,594 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se añadieron diacetoxipaladio (19,5 mg, 0,0869 mmol) y BINAP (54 mg, 0,0867 mmol). La mezcla se desgasificó durante 2 min y se cargó de nuevo con N₂. La mezcla de reacción se agitó calentó a 100 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (385 mg, rendimiento 97,29 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 458,5 [M+H]⁺.

Etapas 5) 5-cloro-N²-(2-metil-2H-indazol-6-il)-N⁴-(piperidin-4-il)pirimidina-2,4-diamina

A una solución de 4-((5-cloro-2-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (385 mg, 0,8406 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió una solución de HCl en EtOAc (10 ml, 4 M). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (15 ml) y la mezcla se ajustó a pH = 8–9 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (277 mg, rendimiento 92,10 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 358,3 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,20 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,08 (s, 4H), 3,04 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 1,88 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,57 (tt, *J* = 11,7, 6,0 Hz, 2H).

Etapas 6) 6-(4-((5-cloro-2-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo

A una solución de 5-cloro-N²-(2-metil-2H-indazol-6-il)-N⁴-(piperidin-4-il)pirimidina-2,4-diamina (257 mg, 0,718 mmol) en etanol (10 ml) se añadieron 6-cloropiridazina-3-carbonitrilo (151 mg, 1,082 mmol) y *N,N*-dietiletanamina (145,5 mg, 1,438 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOH (50 ml x 3) y después se recogió la torta de filtro para dar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (252,2 mg, rendimiento 76,18 %).

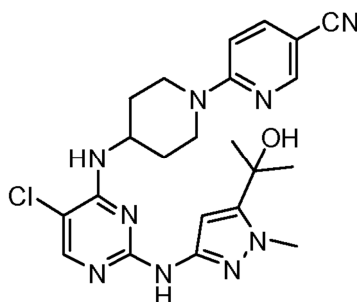
CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 461,4 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 9,0; 1,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 4,46-4,32 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,23 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,08 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 159,1, 158,6, 157,2, 153,9, 149,5, 138,4, 131,6, 128,8, 124,5, 120,3, 118,0, 117,7, 111,6, 103,8, 102,9, 48,6, 44,4, 40,2, 31,0.

HRMS (IEN, ion pos.) m/z: 461,1759 [M+H]⁺, el valor calculado para C₂₂H₂₂ClN₁₀ [M+H]⁺ es 461,1712.

Ejemplo 26 6-(4-((5-cloro-2-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo



Etapla 1) 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol

A una solución de 1-metil-1H-pirazol-3-amina (3,90 g, 40,16 mmol) y hexano-2,5-diona (4,58 g, 40,13 mmol) en tolueno (80 ml) se añadió ácido acético (0,73 g, 12,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 155 °C y se agitó durante una noche, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,90 g, rendimiento 98,1 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 176,3 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,13 (s, 6H).

Etapla 2) 2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol

A -78 °C, a una solución de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol (708,5 mg, 4,04 mmol) en THF (8 ml) se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,4 M en THF, 2,5 ml, 6,00 mmol). La mezcla de reacción se continuó agitando a -78 °C durante 0,5 h y después se movió a 0 °C durante 2 h. Se añadió acetona (362,1 mg, 6,24 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/5) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (353,0 mg, rendimiento 37,4 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 234,4 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5,99 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,88 (s a, 1H), 1,70 (s, 6H).

Etapla 3) 2-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1,13 g, 16,26 mmol) en EtOH (20 ml) se añadieron una solución de hidroxil potasio en una mezcla de agua (12 ml) y EtOH (12 ml) (85 %, 544,0 mg, 8,24 mmol) y 2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (619,7 mg, 2,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h, se inactivó con agua (20 ml), después se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM (v/v) = 1/50) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (400,2 mg, rendimiento 97,1 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 156,3 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5,39 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,21 (s a, 2H), 1,56 (s, 6H).

Etapla 4) 6-(4-((5-cloro-2-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)nicotinonitrilo

A una suspensión de 6-(4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il) piridazina-3-carbonitrilo (70,1 mg, 0,20 mmol) y 2-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (39,9 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadieron Pd(OAc)₂ (11,8 mg, 0,05 mmol), BINAP (98 %, 29,2 mg, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (98 %, 145,2 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM (v/v) = 1/40) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (41,2 mg, rendimiento 43,9 %).

CL-EM (IEN, ion pos.) m/z: 468,5 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,19 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 9,1; 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,52 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,00 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,51 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 158,8, 157,5, 156,8, 153,4, 152,5, 148,5, 146,0, 139,9, 118,6, 106,4, 102,7, 94,8, 94,2, 66,8, 47,7, 43,8, 37,8, 30,5, 30,2.

HRMS (IEN, ion pos.) m/z: 468,2018 [M+H]⁺, el valor calculado para C₂₂H₂₇ClN₉O [M+H]⁺ es 468,2027.

ENSAYO BIOLÓGICO

El sistema de CL/EM/EM usado en el análisis consiste en un desgasificador de vacío de la serie Agilent 1200, bomba binaria, tomamuestras automático de placas de pocillos, compartimento de columna termorregulada, el espectrómetro de masas de cuadrupolo triple Agilent G6430 con una fuente de ionización por electropulverización (ESI). El análisis cuantitativo se realizó usando el modo MRM. Los parámetros de las transiciones MRM están en la tabla A.

Tabla A

MRM	490,2→383,1
Fragmentador	230 V
CE	55 V
Temp. del gas de secado	350 °C

Nebulizar	40 psi
Flujo del gas de secado	10 l/min

Se usó una columna Agilent XDB-C18, 2,1 x 30 mm, 3,5 μ M para el análisis. Se inyectaron 5 μ l de las muestras. Condiciones del análisis: La fase móvil fue ácido fórmico al 0,1 % en agua (A) y ácido fórmico al 0,1 % en metanol (B). El caudal fue de 0,4 mL/min. Y el gradiente de la fase móvil fue el de la tabla B.

5

Tabla B

Tiempo	Gradiente de la fase móvil B
0,5 min	5 %
1,0 min	95 %
2,2 min	95 %
2,3 min	5 %
5,0 min	parada

10

Como alternativa, se usaron un espectrómetro de CL/EM/EM de la serie Agilent 6330 equipado con bombas binarias G1312A, un tomamuestras automático G1367A y un detector de UV G1314C en el análisis. Se usó una fuente de ES en el espectrómetro de CL/EM/EM. El análisis se hizo en modo positivo de iones según lo apropiado y se optimizó la transición de MRM para cada analito usando una solución patrón. Se usó una columna Capcell MP-C18 de 100 x 4,6 mm de D.I., de 5 μ M (Phenomenex, Torrance, California, EE. UU.) durante el análisis. La fase móvil fue acetato de amoníaco 5 mM, MeOH al 0,1 % en agua (A): acetato de amoníaco 5 mM, MeOH al 0,1 % en acetonitrilo (B) (70:30, v/v). El caudal fue de 0,6 mL/min. La columna se mantuvo a temperatura ambiente. Se inyectaron 20 μ l de las

15

Ejemplo A: Estabilidad del compuesto en microsomas de hígado humano y de rata

20

Se realizaron incubaciones de microsomas de hígado humano y de rata por duplicado en tubos de polipropileno. Las mezclas normales de incubación consistían en microsomas de hígado humano o de rata (0,5 mg de proteína/mL), compuestos de interés (5 μ M) y NADPH (1,0 mM) en un volumen total de 200 μ l de tampón fosfato de potasio (PBS, 100 mM, pH 7,4). Los compuestos se disolvieron en DMSO y se diluyeron con PBS de modo que la concentración final de DMSO fuera de un 0,05 %. Las reacciones enzimáticas se iniciaron con la adición de proteínas después de una preincubación de 3 minutos y se incubaron en un baño de agua abierto al aire a 37 °C. Las reacciones se

25

terminaron en varios puntos de tiempo (0, 5, 10, 15, 30, 60 min) añadiendo un volumen igual de acetonitrilo helado. Las muestras se almacenaron a -80 °C hasta los ensayos de CL/EM/EM.

Las concentraciones de los compuestos en las mezclas de incubación de microsomas de hígado humano o de rata se determinaron por un método de CL/EM/EM. Los intervalos de linealidad en el intervalo de concentración se

30

determinaron para cada compuesto analizado.

Se realizó una incubación paralela usando microsomas desnaturalizados como control negativo, y las reacciones se terminaron en diversos puntos temporales (0, 15, 60 min) después de incubar a 37 °C.

35

El verapamilo (1 μ M) se seleccionó como control positivo y las reacciones se terminaron en varios puntos de tiempo (0, 5, 10, 15, 30, 60 min) después de la incubación a 37 °C. Se incluyeron muestras de control positivo y negativo en cada ensayo para garantizar la integridad del sistema de incubación microsomal.

40

Además, la fecha de estabilidad del compuesto en microsomas de hígado humano y de rata también se obtuvo a través del siguiente método. Se realizaron incubaciones de microsomas de hígado humano y de rata por duplicado en tubos de polipropileno. Las mezclas normales de incubación consistían en microsomas de hígado humano o de rata (0,5 mg de proteína/mL), compuestos de interés (1,5 μ M) y NADPH (1,0 mM) en un volumen total de 30 μ l de tampón fosfato de potasio (PBS, 100 mM, pH 7,4). Los compuestos se disolvieron en DMSO y se diluyeron con PBS de modo que la concentración final de DMSO fuera de un 0,2 %. Las reacciones enzimáticas se iniciaron con la adición de 15 μ l de NADPH (concentración final: 2 mM) después de una preincubación de 10 minutos y se incubó en un baño de agua abierto al aire a 37 °C. Las reacciones se terminaron en varios puntos de tiempo (0, 15, 30, 60 min) añadiendo 135 μ l de acetonitrilo (contiene IS). Las muestras se centrifugaron a 4.000 rpm durante 10 minutos para eliminar la proteína, el sobrenadante se almacenó a -80 °C hasta los ensayos de LC/MS/MS. Se seleccionó ketanserina (1 μ M) como control positivo y las reacciones se terminaron en varios puntos de tiempo (0, 15, 30, 60 min) después de la incubación a 37 °C. Se incluyeron muestras de control positivo y negativo en cada ensayo para garantizar la integridad del sistema de incubación microsomal.

50

Análisis de datos

55

Las concentraciones de los compuestos en las incubaciones de microsomas de hígado humano o de rata se

representaron como un porcentaje del control relevante en el punto temporal cero para cada reacción. Se extrapolaron los CL_{int} *in vivo* (ref.: Naritomi, Y.; Terashita, S.; Kimura, S.; Suzuki, A.; Kagayama, A.; y Sugiyama, Y.; Prediction of human hepatic clearance from in vivo animal experiments and in vitro metabolic studies with liver microsomes from animals and humans. *Drug Metab. Dispos.*, 2001, 29: 1316-1324).

5 Los resultados de ejemplo de los compuestos seleccionados de la invención se enumeran en la Tabla 2. Los compuestos desvelados en el presente documento exhibieron una estabilidad deseable cuando se incubaron los compuestos en microsomas de hígado humano y de rata.

10 Tabla 2 Estabilidad de compuestos seleccionados de la invención en microsomas de hígado humano y de rata

N.º de ejemplo	Ser humano		Rata	
	$T_{1/2}$ (min)	CL_{int} (ml/min/kg)	$T_{1/2}$ (min)	CL_{int} (ml/min/kg)
Ej. 1	40,80	42,61	27,70	89,66
Ej. 2	36,30	47,89	17,70	140,32
Ej. 3	163,1	10,66	74,55	33,32
Ej. 4	13,24	131,29	23,21	107,01
Ej. 5	22,95	75,74	16,51	150,44
Ej. 6	15,61	111,36	4,30	577,34
Ej. 7	14,5	119,88	9,2	269,97
Ej. 9	17,94	96,90	10,36	239,74
Ej. 10	5,51	315,37	17,44	142,41
Ej. 11	13,10	132,70	23,56	105,42
Ej. 12	25,28	68,76	18,94	131,14
Ej. 13	68,21	25,48	9,68	256,53
Ej. 14	7,99	217,45	1,71	1450,77
Ej. 15	23,32	74,54	35,00	70,96
Ej. 16	3,94	441,76	6,85	362,59
Ej. 17	11,14	156,04	3,81	652,06
Ej. 18	22,89	75,94	37,59	66,07
Ej. 19	10,54	164,93	6,55	379,02
Ej. 20	25,98	66,91	14,97	165,91
Ej. 21	17,86	97,33	38,84	63,95
Ej. 22	62,57	27,78	45,46	54,64
Ej. 23	15,53	111,93	20,45	121,45
Ej. 24	6,40	271,78	7,12	348,93
Ej. 25	25,71	67,61	20,78	119,52

Ejemplo B: Evaluación de la farmacocinética después de administración intravenosa y oral de los compuestos desvelados en el presente documento en ratones, ratas, perros y monos

15 Los compuestos desvelados en el presente documento se evalúan en estudios farmacocinéticos en ratones, ratas, perros o monos. Los compuestos se administran como una solución acuosa, HPMC al 2 % + TWEEN®80 al 1 % en solución acuosa, DMSO al 5 % + solutol al 5 % en solución salina, MC al 4 % en suspensión o cápsula. Para la administración intravenosa, generalmente se administra a los animales una dosis de 1 o 2 mg/kg. Para la dosis oral (p.o.), generalmente se administra a los ratones y a las ratas una dosis de 5 o 10 mg/kg, y a los perros y los monos
20 generalmente se administra una dosis de 10 mg/kg. Las muestras de sangre (0,3 ml) se extraen a los puntos de tiempo de 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12 y 24 horas o a los puntos de tiempo de 0,083, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 24 horas y se centrifugaron a 3.000 o 4.000 rpm durante de 2 a 10 minutos. Las soluciones de plasma se recogen y se almacenan a -20 °C o -70 °C hasta que se analizan mediante LC/MS/MS como se ha descrito anteriormente.

25 Los resultados de los estudios de ejemplo de los ejemplos desvelados en el presente documento se enumeran en la Tabla 3. Los compuestos desvelados en el presente documento exhibieron propiedades farmacocinéticas optimizadas con biodisponibilidad oral (F) y semivida ($T_{1/2}$) deseables cuando los compuestos se administraron por vía oral o intravenosa.

30

Tabla 3 Perfiles farmacocinéticos de compuestos seleccionados de la invención en ratas

N.º de ejemplo	Dosis i.v.					F (%)
	Dosis (mg/kg)	T _{1/2} (h)	AUC _{última} (ng.h/ml)	Cl/F (l/h/kg)	Vss (l/kg)	
Ej. 1	1	0,98	4660	0,23	0,31	136,8
Ej. 3	1	0,94	1060	1,03	0,94	112,01
Ej. 4	1	1,71	2340	0,43	0,72	78,76
Ej. 5	1	0,51	572	1,78	0,67	182,46
Ej. 6	1	0,598	1360	1,21	0,56	22,2
Ej. 7	1	0,34	445	2,26	0,86	67,1
Ej. 9	1	0,90	350	2,93	2,63	45,8
Ej. 10	1	0,72	1740	0,58	0,63	75,3
Ej. 11	1	0,45	931	1,06	0,62	61,8
Ej. 12	1	0,49	1480	0,68	0,50	39,2
Ej. 14	1	0,49	273	3,67	1,19	107,1
Ej. 15	1	0,76	1930	0,52	0,48	92,2
Ej. 16	1	0,66	722	1,40	0,96	60,9
Ej. 17	1	0,67	911	1,10	0,45	36,0
Ej. 18	1	1,81	663	1,42	2,88	66,8
Ej. 19	1	0,45	381	2,63	1,40	23,4
Ej. 20	1	1,50	881	1,10	1,90	30,4
Ej. 21	1	1,56	2320	0,41	0,81	106,1
Ej. 22	1	0,66	512	1,99	1,66	62,7
Ej. 23	1	1,35	2430	0,41	0,84	31,0
Ej. 25	1	0,47	1220	0,84	0,33	62,8

Ejemplo C: Ensayo de la actividad quinasa

- 5 La eficacia de los compuestos desvelados en el presente documento como inhibidores de proteína quinasas puede evaluarse del siguiente modo.

Descripción general para ensayos de quinasa

- 10 Los ensayos de quinasa pueden realizarse mediante medición de la incorporación de γ -³³P ATP en proteína básica de mielina (MBP) inmovilizada. Se recubren placas blancas de 384 pocillos de alta unión (Greiner) con MBP (Sigma n.º M-1891) mediante incubación de 60 μ l/pocillo de 20 μ g/ml de MBP en solución salina tamponada con Tris (TBS; Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 138 mM, KCl 2,7 mM) durante 24 horas a 4 °C. Las placas se lavan 3 veces con 100 μ l de TBS. Las reacciones de la quinasa se llevan a cabo en un volumen total de 34 μ l en tampón quinasa (de acuerdo con la necesidad de preparar por ejemplo, HEPES 5 mM pH 7,6, NaCl 15 mM, gammaglobulina bovina al 0,01 % (Sigma n.º 1-5506), MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 al 0,02 %). Se realizan diluciones del compuesto en DMSO y se añaden a los pocillos de ensayo a una concentración final de DMSO de un 1 %. Cada punto de datos se mide por duplicado, y se realizan al menos dos ensayos duplicados para cada determinación de compuesto individual. La enzima se añade a concentraciones finales de 10 nM o 20 nM, por ejemplo. Se añade una mezcla de ATP no marcado y γ -³³P ATP para iniciar la reacción (2 x 10⁶ cpm de γ -³³P ATP por pocillo (3000 Ci/mmol) y ATP no marcado 10 μ M, normalmente. Las reacciones se realizan durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Las placas se lavan 7 veces con TBS, seguido de la adición de 50 μ l/pocillo de líquido de centelleo (Wallac). Las placas se leen usando un contador Wallac Trilux. Este es únicamente un formato de dichos ensayos; son posibles diversos otros formatos, como saben los expertos en la materia.

- 25 El procedimiento de ensayo anterior puede usarse para determinar la Cl₅₀ para la inhibición y/o la constante de inhibición, K_i. La Cl₅₀ se define como la concentración de compuesto necesaria para reducir la actividad de la enzima en un 50 % en las condiciones del ensayo. El valor de Cl₅₀ se estima mediante la preparación de una curva de 10 puntos usando una dilución en serie de 1/2 (por ejemplo, una curva típica puede prepararse usando las siguientes concentraciones de compuesto: 3 μ M, 1 μ M, 0,3 μ M, 0,1 μ M, 0,03 μ M, 0,01 μ M, 0,003 μ M, 0,001 μ M, 0,0003 μ M y 0 μ M).

PROTOCOLO DE ENSAYO GENERAL DE JAK QUINASA

JAK1 (h)

5 JAK1 (h) se incuba con Tris/HCl 20 mM, pH 7,5, EDTA 0,2 mM, GEEPLYWSFPAKKK 500 μ M, acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica de aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según lo necesario). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de solución de ácido fosfórico al 3 %. Después se aplican puntualmente 10 μ l de la reacción en una malla de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

JAK2 (h)

15 JAK2 (h) se incuba con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KTF CGTPEYLAEVRREPRILSEEEQEMFRDFDYIADWC 100 μ M, acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica de aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según lo necesario). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de solución de ácido fosfórico al 3 %. Después se aplican puntualmente 10 μ l de la reacción en una malla de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

JAK3 (h)

25 JAK3 (h) se incuba con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, GEEEEYFELVKKKK 500 μ M, acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica de aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según lo necesario). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de solución de ácido fosfórico al 3 %. Después se aplican puntualmente 10 μ l de la reacción en una malla de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

TYK2 (h)

35 TYK2 (h) se incuba con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, GGEDIYFEFMGGKKK 250 μ M, acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica de aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según lo necesario). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de solución de ácido fosfórico al 3 %. Después se aplican puntualmente 10 μ l de la reacción en una malla de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

FLT3 (h)

45 FLT3 (h) se incuba con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, EAIYAAPLAKKK 50 μ M, acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica de aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según lo necesario). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de solución de ácido fosfórico al 3 %. Después se aplican puntualmente 10 μ l de la reacción en una malla de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

Aurora-A (h)

50 Aurora-A (h) se incuba con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, LRRASLG 200 μ M (Kemptide), acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica de aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según lo necesario). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de solución de ácido fosfórico al 3 %. Después se aplican puntualmente 10 μ l de la reacción en una malla de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

Aurora-B (h)

60 Aurora-B (h) se incuba con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, AKRRRLSSLRA 30 μ M, acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica de aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según lo necesario). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de solución de ácido fosfórico al 3 %. Después se aplican puntualmente 10 μ l de la reacción en una malla de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

Los ensayos de quinasa descritos en el presente documento se realizaron en Millipore UK Ltd, Dundee Technology Park, Dundee DD2 1SW, Reino Unido.

Como alternativa, las actividades quinasa de los compuestos pueden medirse usando KINOMEScan™, que se basa en un ensayo de unión de competición que mide cuantitativamente la capacidad de un compuesto de competir con un ligando inmovilizado, dirigido a un sitio activo. El ensayo se realizó combinando tres componentes: quinasa de ADN marcado; ligando inmovilizado; y un compuesto de ensayo. La capacidad del compuesto de ensayo de competir con el ligando inmovilizado se midió a través de PCR cuantitativa de la marca de ADN.

Para la mayoría de los ensayos, se prepararon cepas del fago T7 de quinasa marcada en un huésped *E. coli* derivado de la cepa BL21. Se cultivó *E. coli* hasta fase log y se infectó con el fago T7 y se incubó con agitación a 32 °C hasta la lisis. Los lisados se centrifugaron y se filtraron para eliminar los desechos celulares. Las quinasas restantes se produjeron en células HEK-293 y posteriormente se marcaron con ADN para la detección mediante qPCR. Se trataron microesferas magnéticas recubiertas con estreptavidina con ligandos biotinilados de moléculas pequeña durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad para los ensayos de quinasa. Las microesferas con ligando se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SEABLOCK™ (Pierce), BSA al 1 %, TWEEN®20 al 0,05 %, DTT 1 mM) para eliminar el ligando no unido y reducir la unión no específica. Las reacciones de unión se ensamblaron combinando las quinasas, las esferas de afinidad con ligando y los compuestos de ensayo en tampón de unión 1x (SEABLOCK™ al 20 %, 0,17x PBS, TWEEN®20 al 0,05 %, DTT 6 mM). Todas las reacciones se realizaron en placas de poliestireno de 96 pocillos en un volumen final de 0,135 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las microesferas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (PBS 1x, TWEEN®20 al 0,05 %. Las esferas se volvieron a suspender en tampón de elución (1x PBS, TWEEN® 20 al 0,05 %, ligando de afinidad no biotinilado 0,5 µM) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de quinasa en las fracciones eluidas se midió mediante qPCR.

Los ensayos de actividad de la quinasa descritos en el presente documento se realizaron utilizando el servicio de perfiles KINOMEScan™ en DiscoverX Corporation, 42501 Albrae St. Fremont, CA 94538, EE.UU.

Los resultados de estudios de ejemplo de los ejemplos desvelados en el presente documento se enumeran en la Tabla 4 y la Tabla 5. Los compuestos desvelados en el presente documento mostraron potentes actividades inhibitorias contra JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, Aurora-A, las quinasas Aurora-B y/o FLT3 en los ensayos de quinasa correspondientes.

La Tabla 4 muestra las CI_{50} de algunos compuestos descritos en el presente documento en los ensayos de quinasa JAK1 y JAK2. La Tabla 5 muestra las CI_{50} de algunos compuestos descritos en el presente documento en los ensayos de TYK2, JAK3, Aurora-A y FLT3.

Tabla 4 Datos de inhibición de la quinasa JAK1 y JAK2 de compuestos seleccionados de la invención

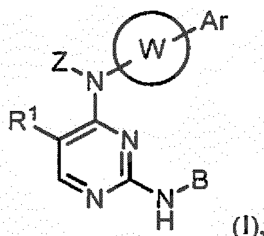
N.º de ejemplo	CI_{50} (nM)	
	JAK1 (h)	JAK2 (h)
Ej. 1	<0,3	0,5
Ej. 2	0,6	3
Ej. 3	<0,3	2
Ej. 4	0,3	2
Ej. 5	0,8	17
Ej. 6	2	NA
Ej. 7	22	NA
Ej. 8	3	NA
Ej. 9	4	NA
Ej. 10	<0,3	1
Ej. 11	0,4	2
Ej. 12	<0,3	<0,3
Ej. 13	0,4	1
Ej. 14	1	175
Ej. 15	0,6	0,6
Ej. 25	<0,3	NA
Ej. 26	1	0,8
NA: no analizado		

Tabla 5 Datos de inhibición de la quinasa TYK2, JAK3, Aurora-A y FLT3 quinasa de compuestos seleccionados de la invención

N.º de ejemplo	CI ₅₀ (nM)			
	TYK2 (h)	Aurora A (h)	FLT3 (h)	JAK3 (h)
Ej. 1	NA	68	6	NA
Ej. 4	2	503	151	21
Ej. 5	22	66	42	13
Ej. 10	NA	NA	9	82
Ej. 11	NA	NA	21	263
Ej. 12	NA	NA	4	20
Ej. 13	NA	NA	48	73
NA: no analizado				

REIVINDICACIONES

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



o un estereoisómero, un tautómero, un *N*-óxido, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- W es un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros, en donde W está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^2 ;
- Ar es arilo C_6-C_{12} o heteroarilo de 5-12 miembros, en donde Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 ;
- Z es H, alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} o heterocíclico de 3-12 miembros, en el que cada uno del alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} y heterocíclico de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^3 ;
- B es pirazolilo, imidazolilo o indazolilo, en donde B está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4 ;
- R^1 es H, F, Cl, Br, I, NO_2 , N_3 , CN, alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alcoilo C_1-C_{12} , alquilamino C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterocíclico de 3-12 miembros, arilo C_6-C_{12} , heteroarilo de 5-12 miembros, $-(CR^6R^7)_n-OR^c$, $-(CR^6R^7)_n-NR^aR^b$, $-(CR^6R^7)_nC(=O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nOC(=O)R^5$, $-O(CR^6R^7)_n-R^5$, $-N(R^c)C(=O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(=O)OR^c$, $-(CR^6R^7)_nC(=O)NR^aR^b$, $-C(=NR^c)NR^aR^b$, $-N(R^c)C(=O)NR^aR^b$, $-(CR^6R^7)_nS(=O)_mR^5$, $-N(R^c)S(=O)_mR^5$ o $-S(=O)_mNR^aR^b$, en donde cada uno del alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alcoilo C_1-C_{12} , alquilamino C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterocíclico de 3-12 miembros, arilo C_6-C_{12} y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R^9 ;
- cada R^2 , R^3 , R^4 y R^8 es independientemente H, F, Cl, Br, I, NO_2 , N_3 , CN, alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alcoilo C_1-C_{12} , alquilamino C_1-C_{12} , hidroxialquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , arilo C_6-C_{12} , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, $-(CR^6R^7)_n-OR^c$, $-(CR^6R^7)_n-NR^aR^b$, $-(CR^6R^7)_nC(=O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nOC(=O)R^5$, $-O(CR^6R^7)_n-R^5$, $-N(R^c)C(=O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(=O)OR^c$, $-(CR^6R^7)_nC(=O)NR^aR^b$, $-C(=NR^c)NR^aR^b$, $-N(R^c)C(=O)NR^aR^b$, $-(CR^6R^7)_nS(=O)_mR^5$, $-N(R^c)S(=O)_mR^5$ o $-S(=O)_mNR^aR^b$, en donde cada uno del alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alcoilo C_1-C_{12} , alquilamino C_1-C_{12} , hidroxialquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , arilo C_6-C_{12} , heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^9 ;
- cada R^5 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, heterocíclico de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada uno de alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, heterocíclico de 3-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R^9 ;
- cada R^6 y R^7 es independientemente H, F, Cl, Br, I, NO_2 , N_3 , CN, alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , arilo C_6-C_{12} , heterocíclico de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, o R^6 y R^7 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_{12} , arilo C_6-C_{12} , heterocíclico de 3-12 miembros o grupo heteroarilo de 5-12 miembros, en donde cada uno del alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , arilo C_6-C_{12} , heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R^9 ;
- cada R^9 es independientemente F, Cl, Br, CN, N_3 , OH, NH_2 , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, heterocíclico de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, $-NH(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C_3-C_6), $-NH(CH_2)_n$ -(fenilo), $-NH(CH_2)_n$ -(heterocíclico de 3-6 miembros), $-NH(CH_2)_n$ -(heteroarilo de 3-6 miembros), $-N[(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C_3-C_6)]₂, $-N[(CH_2)_n$ -(fenilo)]₂, $-N[(CH_2)_n$ -(heterocíclico de 3-6 miembros)]₂, $-N[(CH_2)_n$ -(heteroarilo de 5-6 miembros)]₂, $-O(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C_3-C_6), $-O(CH_2)_n$ -(fenilo), $-O(CH_2)_n$ -(heterocíclico de 3-6 miembros) u $-O(CH_2)_n$ -(heteroarilo de 5-6 miembros);
- cada R^a , R^b y R^c es independientemente H, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-(alqueno C_1-C_2)$ -(cicloalquilo C_3-C_6), heterocíclico de 3-6 miembros, $-(alqueno C_1-C_2)$ -(heterocíclico de 3-6 miembros), fenilo, $-(alqueno C_1-C_2)$ -(fenilo), heteroarilo de 5-6 miembros o $-(alqueno C_1-C_2)$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 3-6 miembros, en donde cada uno del alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-(alqueno C_1-C_2)$ -(cicloalquilo C_3-C_6), heterocíclico de 3-6 miembros, $-(alqueno C_1-C_2)$ -(heterocíclico de 3-6 miembros), fenilo, $-(alqueno C_1-C_2)$ -(fenilo), heteroarilo de 5-6 miembros y $-(alqueno C_1-C_2)$ -(heteroarilo de 5-6 miembros).

miembros) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquilamino C₁-C₄; cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y cada m es independientemente 1 o 2.

5

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁸.

10

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar es fenilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridilo, piridonilo, pirimidinilo, pirimidonilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo o triazinilo, en el que Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁸.

15

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Z es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heterociclilo de 3-6 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R³; o Z es H, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo o ciclobutilo.

20

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ es H, F, Cl, Br, CN, N₃, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 3-6 miembros, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^c$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(=O)\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OC}(=O)\text{R}^5$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(=O)\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(=O)\text{OR}^c$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(=O)\text{NR}^a\text{R}^b$ o $-\text{S}(=O)_m\text{NR}^a\text{R}^b$, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹; o

25

R¹ es H, F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etiloxilo, *n*-propoxi, *i*-propoxi, metilamino, dimetilamino, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperazinilo, en el que cada uno de los metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etiloxilo, *n*-propoxi, *i*-propoxi, metilamino, dimetilamino, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y piperazinilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

30

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que cada R², R⁴ y R⁸ es independientemente H, F, Cl, Br, CN, N₃, NO₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 3-6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^c$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(=O)\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OC}(=O)\text{R}^5$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(=O)\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(=O)\text{OR}^c$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(=O)\text{NR}^a\text{R}^b$ o $-\text{S}(=O)_m\text{NR}^a\text{R}^b$, en el que cada uno del alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹; o

35

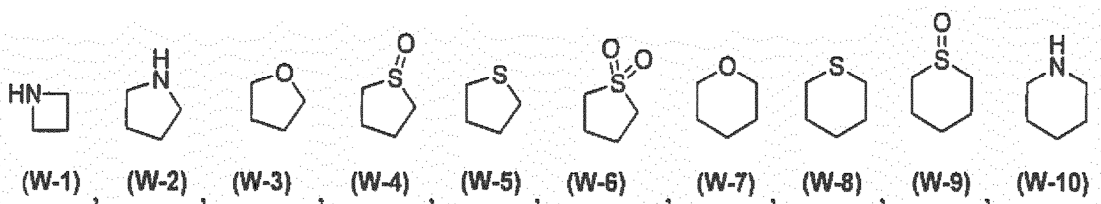
cada R², R⁴ y R⁸ es independientemente H, F, Cl, CN, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etiloxilo, *n*-propoxi, *i*-propoxi, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^c$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(=O)\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OC}(=O)\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(=O)\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(=O)\text{OR}^c$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(=O)\text{NR}^a\text{R}^b$ o $-\text{S}(=O)_m\text{NR}^a\text{R}^b$, en el que cada uno de los metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etiloxilo, *n*-propoxi, *i*-propoxi, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

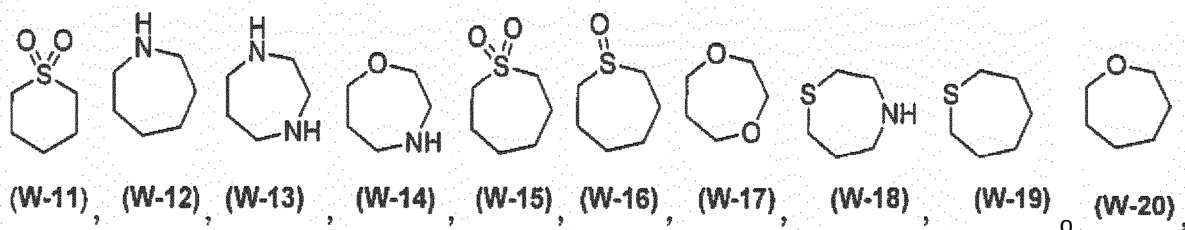
45

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que cada R⁶ y R⁷ es independientemente H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, o R⁶ y R⁷ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros o grupo heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, está opcionalmente sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos R⁹.

55

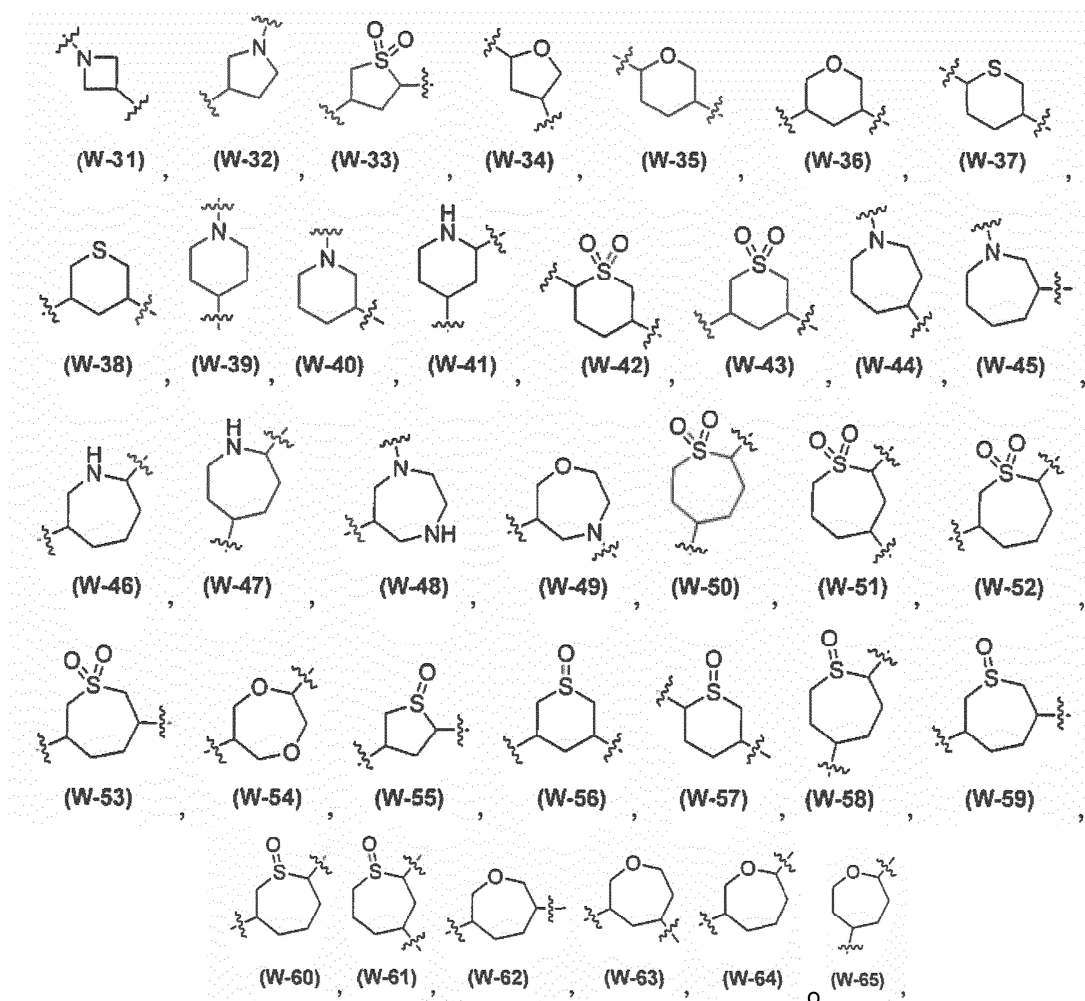
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que W es un anillo heterociclileno monocíclico saturado obtenido a partir de uno de los siguientes compuestos heterocíclicos:





y en el que W está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^2 .

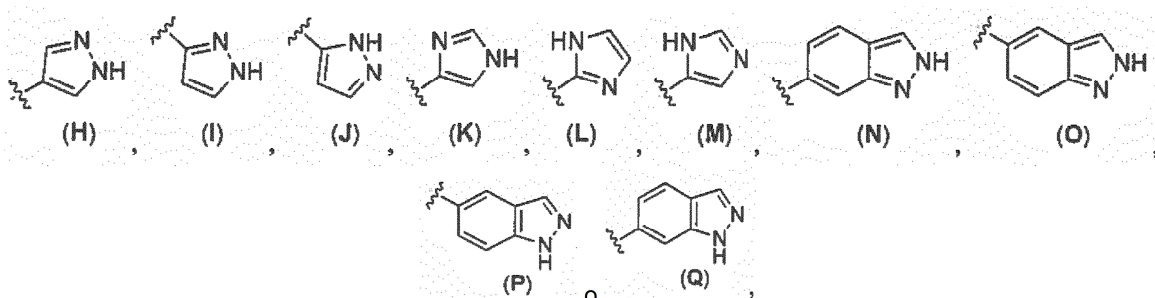
5 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que W es:



10

y en el que W está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^2 .

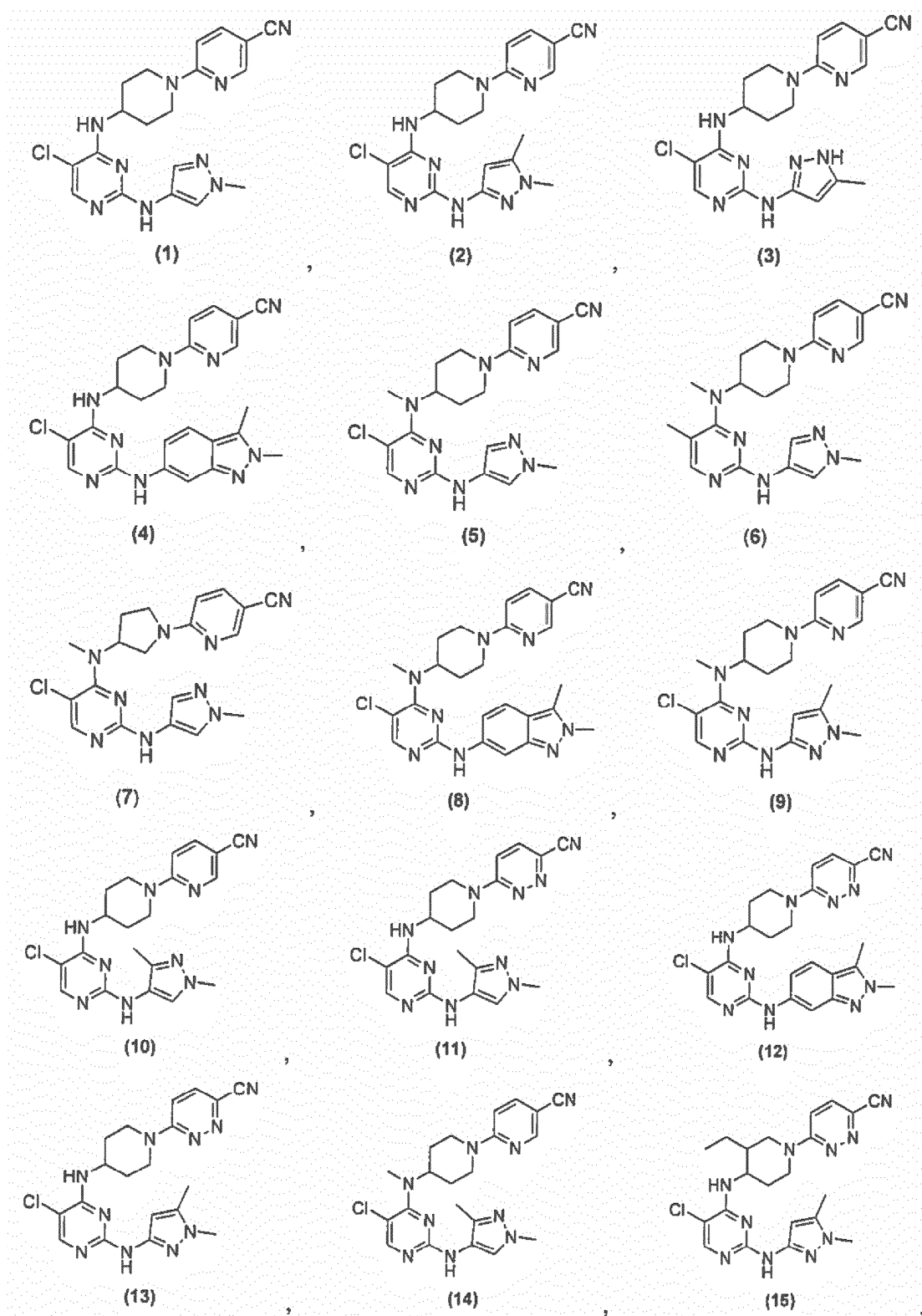
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que B es:

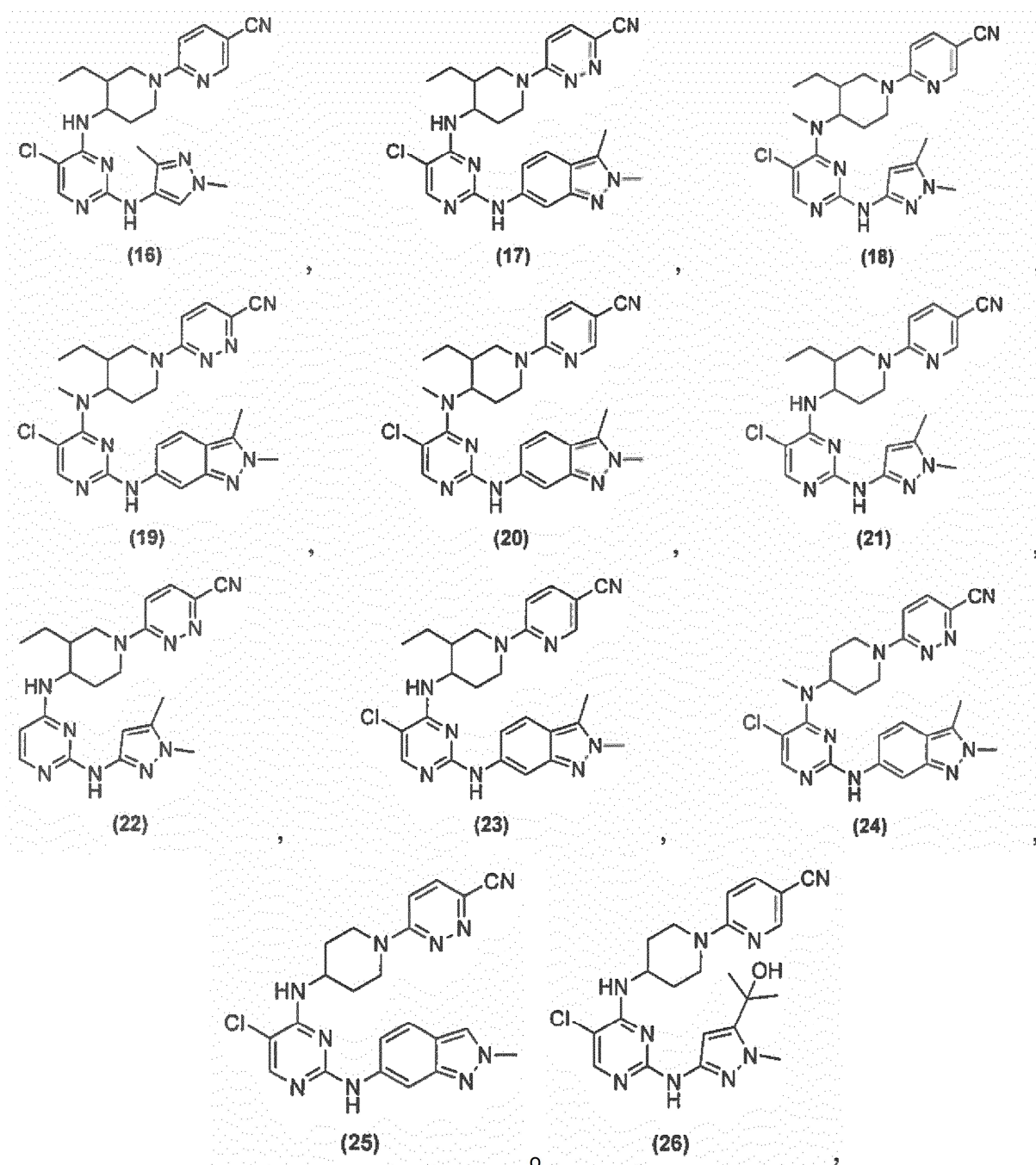


15

y en el que B está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁴.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una de las siguientes estructuras:





o un estereoisómero, un tautómero, un *N*-óxido, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

12. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un excipiente, un soporte, un adyuvante, un vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

10

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende además un agente terapéutico, seleccionado del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), agonistas de β_2 -adrenorreceptores, corticoesteroides, agonistas de GR no esteroideos, agentes anticolinérgicos, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, inmunosupresores, inmunomoduladores, agentes para el tratamiento de la aterosclerosis, agentes para el tratamiento de la fibrosis pulmonar y combinaciones de los mismos.

15

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13 para su uso en la prevención, el manejo, el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad mediada por proteína quinasa en un paciente; y en donde la enfermedad mediada por

- 5 la proteína quinasa es una enfermedad mediada por JAK, una enfermedad mediada por FLT3, una enfermedad mediada por Aurora, una enfermedad proliferativa, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad alérgica, una enfermedad inflamatoria, un rechazo a trasplante, un cáncer, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, lupus sistémico eritematoso, lupus eritematoso cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, diabetes mellitus de tipo I, una enfermedad alérgica de las vías respiratorias, sinusitis, eccema, urticaria, una alergia alimentaria, una alergia al veneno de insectos, síndrome inflamatorio intestinal, enfermedad de Chron, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, rechazo de trasplante de órganos, un rechazo de trasplante de tejido o un rechazo de trasplante de células.