



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 283**

51 Int. Cl.:
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02744355 .5**
86 Fecha de presentación : **14.06.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1417205**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2004**

54 Título: **Isoxazolil-pirimidinas como inhibidores de las proteínas quinasas Src y Lck.**

30 Prioridad: **03.07.2001 US 302969 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73 Titular/es:
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
Patent Department, 130 Waverly Street
Cambridge, Massachusetts 02139-4242, US

72 Inventor/es: **Bemis, Guy;**
Gao, Huai;
Harrington, Edmund Martin;
Ledeboer, Mark;
Salituro, Francesco y
Wang, Jian

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 271 283 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

Isoxazolil-pirimidinas como inhibidores de las proteínas quinasas Src y Lck.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se relaciona con los inhibidores de quinasas pertenecientes a la familia Src de proteínas quinasas, especialmente proteínas quinasas Src y Lck. quinasas Src se implican en cáncer, desórdenes inmunes y enfermedades óseas. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los inhibidores de la invención y los métodos de utilizar aquellas composiciones en el tratamiento y prevención de varios desórdenes.

Antecedentes de la invención

Las células de mamífero responden a un estímulo extracelular por activación de cascadas de señalización que son mediadas por los miembros de la proteína activada por mitógeno (MAP) de la familia quinasa, que incluyen las quinasas reguladas por señal extracelular (ERKs), las quinasas MAP p38 y las quinasas c-Jun N-terminal (JNKs). WO 01/12621 revela los compuestos que inhiben la proteína quinasa, particularmente JNKs, su producción y el uso de composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos en el tratamiento y prevención de varios desórdenes. Las JNKs se implican en la respuesta de mediación celular al estímulo extracelular, proliferación celular y muerte celular. Las quinasas MAP (MAPKs) se activan mediante una variedad de señales que incluyen factores de crecimiento, citoquinas, radiación UV, y agentes que inducen estrés. Las MAPKs son quinasas serina/treonina y su activación ocurre mediante la doble fosforilación de la treonina y la tirosina en el segmento Thr-X-Tyr en el bucle de activación. Los sustratos de las diversas MAPKs fosforiladas incluyendo los factores de transcripción, que a su vez regulan la expresión de sistemas específicos de genes y de esta manera median una respuesta específica al estímulo.

Una familia quinasa de particular interés es la familia Src de quinasas. Estas quinasas se implican en cáncer, disfunción del sistema inmune y enfermedades de remodelado óseo. Para una revisión general, ver Thomas y Brugge, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* (1997) **13**, 513; Lawrence y Niu, *Pharmacol. Ther.* (1998) **77**, 81; Tatosyan y Mizenina, *Biochemistry* (Moscow) (2000) **65**, 49; Boschelli *et al.*, *Drugs de the Future* 2000, **25**(7), 717, (2000).

Miembros de la familia Src incluyen las siguientes ocho quinasas en mamíferos: Src, Fyn, Yes, Fgr, Lyn, Hck, Lck, y Blk. Estas son proteínas quinasas no-receptoras que fluctúan en masa molecular de 52 a 62 kD. Todas se caracterizan por una organización estructural común que se comprende de seis dominios funcionales distintos: dominio 4 homología Src (SH4), un dominio único, dominio SH3, dominio SH2, un dominio catalítico (SH1), y una región reguladora C-terminal. Tatosyan *et al.* *Biochemistry* (Moscow) **65**, 49-58 (2000).

Basado en los estudios publicados, las quinasas Src se consideran como blancos terapéuticos potenciales para varias enfermedades humanas. Los ratones que son deficientes en Src desarrollan osteopetrosis, o acumulación ósea, debido a la resorción ósea reducida por osteoclastos. Esto sugiere que la osteoporosis resultante de una resorción ósea alta anormalmente puede ser tratada mediante la inhibición de Src. Soriano *et al.*, *Cell*, **69**, 551 (1992) y Soriano *et al.*, *Cell*, **64**, 693 (1991).

La supresión de la destrucción del hueso artrítico se ha logrado por la sobreexpresión de CSK en sinoviocitos y osteoclastos reumatoideos. Takayanagi *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **104**, 137 (1999). La quinasa CSK, o C-terminal Src, fosforila y en consecuencia inhibe la actividad catalítica de Src. Esto implica que la inhibición de Src puede prevenir la destrucción de la articulación que es característica en pacientes que padecen de artritis reumatoide. Boschelli *et al.*, *Drugs de the Future* 2000, **25**(7), 717, (2000).

La Src también juega un papel en la replicación del virus de la hepatitis B. El factor de transcripción codificado de manera viral HBx activa el Src en una etapa requerida para la propagación del virus. Klein *et al.*, *EMBO J.*, **18**, 5019, (1999) y Klein *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, **17**, 6427 (1997).

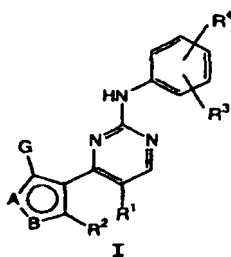
Un número de estudios ha conectado la expresión Src a cánceres tales como cáncer de colon, mama, hepático y pancreático, ciertas leucemias de células B y linfomas. Talamonti *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **91**, 53 (1993); Lutz *et al.*, *Biochem. Biophys. Res.* **243**, 503 (1998); Rosen *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **261**, 13754 (1986); Bolen *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 2251 (1987); Masaki *et al.*, *Hepatology*, **27**, 1257 (1998); Biscardi *et al.*, *Adv. Cancer Res.*, **76**, 61 (1999); Lynch *et al.*, *Leukemia*, **7**, 1416 (1993); Adicionalmente, la Src antisentido expresada en células tumorales ováricas y de colon ha sido demostrado que inhibe el crecimiento del tumor. Wiener *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **5**, 2164 (1999); Staley *et al.*, *Cell Growth Diff.*, **8**, 269 (1997).

Otras quinasas de la familia Src también son blancos potenciales terapéuticos. La Lck juega un papel en la señalización de células T. Los ratones que carecen del gen Lck tienen una pobre habilidad para desarrollar los timocitos. La función de la Lck como un activador positivo de señalización de las células T sugiere que los inhibidores de Lck pueden ser útiles para el tratamiento de una enfermedad autoinmune tal como artritis reumatoide. Molina *et al.*, *Nature*, **357**, 161 (1992). Hck, Fgr y Lyn se han identificado como mediadores importantes de la señalización de la integrina en los leucocitos mieloides. Lowell *et al.*, *J. Leukoc. Biol.*, **65**, 313 (1999). La inhibición de estos mediadores de quinasa puede por consiguiente ser útil para el tratamiento de la inflamación. Boschelli *et al.*, *Drugs de the Future* 2000, **25**(7), 717, (2000).

Hay una gran necesidad médica no adecuada para desarrollar agentes terapéuticos nuevos que son útiles en el tratamiento de las anteriormente mencionadas condiciones asociadas con la activación de la quinasa Src y Lck, especialmente considerando las opciones de tratamiento disponibles actualmente, relativamente inadecuadas para la mayoría de estas condiciones.

Resumen de la invención

Se ha encontrado actualmente que los compuestos de esta invención, y las composiciones de estos farmacéuticamente aceptables, son efectivos como inhibidores de proteínas quinasas Src y Lck. Estos compuestos tienen la fórmula I:

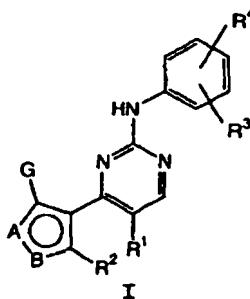


o una sal no-tóxica de estos farmacéuticamente aceptable, en donde A, B, G, R¹, R², R³, y R⁴ son como se definen abajo. Estos compuestos, y composiciones de estos farmacéuticamente aceptables, son útiles en el tratamiento

o la reducción de la severidad de una variedad de desórdenes que incluyen hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, cáncer, tratamiento sintomático de metástasis ósea, enfermedad de Paget, enfermedades autoinmunes tales como rechazo al trasplante, alergias, artritis reumatoide, y leucemia.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula I:



o una sal no-tóxica de estos farmacéuticamente aceptable en donde:

A-B es N-O u O-N;

R¹ se selecciona de halógeno, NO₂, TyR, o TCN;

cada T independientemente se selecciona de una cadena alquilideno C₁-C₆ opcionalmente sustituida, en donde:

una unidad de metileno de T opcionalmente se reemplaza por O, NR, NRC(O), C(O) NR, NRC(O) NR, C(O), C(O) CH₂C (O), C(O) C(O), C(O) O, OC(O), NRSO₂, S, SO, SO₂NR, o SO₂;

y es uno;

cada R independientemente se selecciona de hidrógeno o un grupo alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o:

dos R en el mismo nitrógeno se soportan junto con el nitrógeno para formar un anillo de 3-7 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos, además del nitrógeno ligado a este, independientemente seleccionado del nitrógeno, oxígeno, o del azufre;

ES 2 271 283 T3

R² es R o Ar¹;

G se selecciona de X_mR o X_mAr¹;

5 cada m independientemente se selecciona de cero o uno;

X se selecciona de O, S, SO, SO₂, NH, C(O), C(O)NH, NHC(O), NHC(O)NH, SO₂NH, NHSO₂, o NHSO₂NH; cada Ar¹ independientemente se selecciona de un anillo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo monocíclico de 5-7 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados del nitrógeno, oxígeno, o del azufre, o un anillo bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados del nitrógeno, oxígeno, o del azufre;

15 R³ se selecciona de ZQ_nR⁵ o ZQ_nR⁷, en donde ZQ_nR⁷ no es hidrógeno;

Q es una cadena alquilideno C₁-C₆ opcionalmente sustituido

en donde:

20 uno o dos unidades de metileno no-adyacentes de Q son opcionalmente e independientemente reemplazadas por O, NR, NRC(O), C(O)NR, C(O), S, SO, SO₂, o SO₂NR; a condición de que dicha unidad de metileno de Q opcionalmente reemplazada sea una unidad de metileno no-adyacente a R⁷;

25 cada n independientemente se selecciona de cero o uno;

Z se selecciona de un enlace de valencia, O, S, SO, SO₂, NH, C(O), C(O)NH, NHC(O), SO₂NH, o NHSO₂;

30 R⁴ se selecciona de R, halógeno, NO₂, CN, OR, SR, N(R)₂, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, NRCO₂R, C(O)R, CO₂R, OC(O)R, C(O)N(R)₂, OC(O)N(R)₂, SOR, SO₂R, SO₂N(R)₂, NRSO₂R, NRSO₂N(R)₂, C(O)C(O)R, o C(O)CH₂C(O)R;

35 R⁵ es Ar¹, en donde R⁵ es opcionalmente sustituido con hasta tres R⁶;

cada R⁶ independientemente se selecciona de R, halógeno, NO₂, CN, OR, SR, N(R)₂, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, NRCO₂R, C(O)R, CO₂R, C(O)N(R)₂, OC(O)N(R)₂, SOR, SO₂R, SO₂N(R)₂, NRSO₂R, NRSO₂N(R)₂, C(O)C(O)R, o C(O)CH₂C(O)R, o:

40 dos R⁶ sobre las posiciones adyacentes de R⁵ se soportan juntos para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado de 5-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados del nitrógeno, oxígeno, o del azufre; y

45 R⁷ se selecciona de R, halógeno, NO₂, CN, OR, SR, N(R)₂, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, NRCO₂R, C(O)R, CO₂R, OC(O)R, C(O)N(R)₂, OC(O)N(R)₂, SOR, SO₂R, SO₂N(R)₂, NRSO₂R, NRSO₂N(R)₂, C(O)C(O)R, o C(O)CH₂C(O)R;

a condición de que:

50 (a) cuando R³ es ZQR⁷, R¹ sea diferente de hidrógeno, y

(b) cuando R¹ es hidrógeno, R⁵ sea diferente de fenil.

55 Según se usan en ésta, las siguientes definiciones aplicarán a menos que se indique de otra manera.

La frase “opcionalmente sustituido” se utiliza de forma intercambiable con la frase “sustituido o no sustituido.” A menos que se indique de otra manera, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

60 El término “alifático” o “grupo alifático”, según se utiliza en esta, significa una cadena recta o una cadena de hidrocarburo ramificada C₁-C₈ que es completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo C₃-C₈ monocíclico o hidrocarburo C₈-C₁₂ bicíclico que es completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también designado en esta como “carbociclo” o “cicloalquilo”), que tiene un solo punto de adherencia al resto de la molécula en donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene de 3-7 miembros. Por ejemplo, grupos alifáticos apropiados incluyen, pero no se limitan a, grupo lineal o ramificado o alquilo, alquenilo, alquinilo e híbridos de estos tal como (cicloalquilo) alquilo, (cicloalquenilo) alquilo o (cicloalquilo) alquenilo.

ES 2 271 283 T3

Los términos “alquilo”, “alcoxi”, “hidroxialquilo”, “alcoxialquil”, y “alcoxicarbonil”, utilizados solos o como parte de una fracción grande incluyen ambas cadenas recta y ramificada que contienen uno a doce átomos de carbono. Los términos “alqueno” y “alquino” utilizados solo o como parte de una fracción grande incluirán ambas cadenas recta y ramificada que contienen de dos a doce átomos de carbono.

5

El término “heteroátomo” significa nitrógeno, oxígeno, o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre, y la forma cuaternaria de cualquier nitrógeno básico. También el término “nitrógeno” incluye un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados del oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolil), NH (como en pirrolidinilo) o NR+ (como en el pirrolidinilo N-sustituído).

10

El término “insaturado”, según se utiliza en esta, significa que una fracción tiene una o más unidades de insaturación, e incluye anillos aril.

15

El término “aril” utilizado solo o como parte de una fracción grande como en “aralquilo”, “aralcoxi”, o “ariloxialquilo”, se refiere a los sistemas monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos del anillo que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término “aril” puede ser utilizado de forma intercambiable con el término “anillo aril”. El término “aril” también se refiere a los sistemas de anillo heteroaril como se define en esta abajo.

20

El término “heterociclo”, “heterocicli”, o “heterocíclico” según se utiliza en esta significa sistemas de anillo no-aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de cinco a catorce miembros en el anillo en los cuales uno o más miembros del anillo es un heteroátomo, en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros en el anillo.

25

El término “heteroaril”, utilizado solo o como parte de una fracción grande como en “heteroalquilo” o “heteroalcoxi”, se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. El término “heteroaril” puede ser utilizado de forma intercambiable con el término “anillo heteroaril” o el término “heteroaromático”.

30

Un grupo aril (que incluye aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o grupo heteroaril (que incluye heteroalquilo y heteroalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes apropiados sobre el átomo de carbono insaturado de un grupo aril, heteroaril, aralquilo, o heteroalquilo se seleccionan del halógeno, -R°, -OR°, -SR°, 1,2-metilenodioxi, 1,2-etilenodioxi, fenil (Ph) opcionalmente sustituido con R°, -O(Ph) opcionalmente sustituido con R°, -CH₂(Ph) opcionalmente sustituido con R°, -CH₂CH₂(Ph), opcionalmente sustituido con R°, un anillo de 5-6 miembros heteroaril o heterocíclico opcionalmente sustituido con R°, -NO₂, -CN, -N(R°)₂, -NR°C(O)R°, -NR°C(O)N(R°)₂, -NR°CO₂R°, -NR°NR°C(O)R°, -NR°NR°C(O)N(R°)₂, -NR°NR°CO₂R°, -C(O)C(O)R°, -C(O)CH₂C(O)R°, -CO₂R°, -C(O)R°, -C(O)N(R°)₂, -OC(O)N(R°)₂, -S(O)₂R°, -SO₂N(R°)₂, -S(O)R°, -NR°SO₂N(R°)₂, -NR°SO₂R°, -C(=S)N(R°)₂, -C(=NH)-N(R°)₂, o -(CH₂)_yNHC(O)R°, en donde cada R° independientemente se selecciona de hidrógeno, opcionalmente sustituido alifático C₁₋₆, fenil, -O(Ph), o -CH₂(Ph). Los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R° se seleccionan del NH₂, NH (alifático C₁₋₄), N (alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O (alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂ (alifático C₁₋₄), O (halo alifático C₁₋₄), o halo alifático C₁₋₄.

45

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no-aromático pueden contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes apropiados sobre el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no-aromático se seleccionan de aquellos enumerados arriba para el carbono insaturado de un grupo aril o heteroaril y de los siguientes: =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂(alquilo), =NNHSO₂(alquilo), o =NR*, donde cada R* independientemente se selecciona de un hidrógeno o de un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R* se seleccionan del NH₂, NH (alifático C₁₋₄), N (alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O (alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂ (alifático C₁₋₄), O (halo alifático C₁₋₄), o halo (alifático C₁₋₄).

50

Los sustituyentes opcionales sobre el nitrógeno de un anillo heterocíclico no-aromático se seleccionan del -R+, -N(R+)₂, -C(O)R+, -CO₂R+, -C(O)C(O)R+, -C(O)CH₂C(O)R+, -SO₂R+, -SO₂N(R+)₂, -C(=S)N(R+)₂, -C(=NH)-N(R+)₂, o -NR+SO₂R+; en donde R+ es hidrógeno, un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenil opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, -CH₂(Ph) opcionalmente sustituido, -CH₂CH₂(Ph) opcionalmente sustituido, o un anillo heteroaril o heterocíclico no sustituido de 5-6 miembros. Los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático o el anillo fenil de R+ se seleccionan del NH₂, NH (alifático C₁₋₄), N (alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O (alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂ (alifático C₁₋₄), O (halo alifático C₁₋₄), o halo (alifático C₁₋₄).

60

El término “cadena alquilideno” se refiere a una cadena de carbono recta o ramificada que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación y tiene dos puntos de adherencia al resto de la molécula.

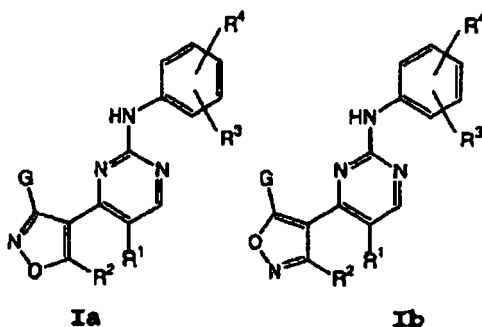
65

Una combinación de sustituyentes o variables es permisible únicamente si tal combinación resulta en un compuesto estable o factible químicamente. Un compuesto estable o un compuesto factible químicamente es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en la ausencia de humedad u otras condiciones reactivas químicamente, por al menos una semana.

Será evidente para alguien de habilidad en el oficio que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, todas las formas tautoméricas de los compuestos están dentro del alcance de la invención.

A menos que se afirme de otra manera, las estructuras representadas en esta, también se entienden para incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; i.e., Las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por consiguiente, solo isómeros estereoquímicos así como mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se afirme de otra manera, las estructuras representadas en esta también se entienden para incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C - o ^{14}C - están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

De acuerdo con una modalidad, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula Ia o Ib:



o una sal no-tóxica de estos farmacéuticamente aceptable, en donde G, R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 según se describen arriba.

Los grupos G preferidos de fórmulas Ia y Ib se seleccionan del X_mR o X_mAr^1 , en donde cada X, cuando está presente, es O, S, o NH, R es un alifático C_{1-4} , y Ar^1 es un anillo saturado o aril opcionalmente sustituido de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados del nitrógeno, oxígeno, o del azufre. Los grupos G más preferidos de fórmulas Ia y Ib se seleccionan del S-fenil, O-fenil, OMe, o un anillo ciclohexil, fenil, piperidinil, piperazinil, pirrolidinilo, morfolinil, tiomorfolinil, o piridil opcionalmente sustituido. Los sustituyentes preferidos sobre el grupo G incluyen R° , OR° , $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, y $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$.

Los grupos R^2 preferidos de fórmulas Ia y Ib se seleccionan del R en donde R es un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. Los grupos R^2 más preferidos de fórmulas Ia y Ib se seleccionan del metil, etil, propil, isopropil, ciclopropil, o t-butil.

Los grupos R^1 preferidos de fórmulas Ia y Ib se seleccionan del R, TyR, o TCN, en donde cada T independientemente se selecciona de una cadena alquilideno C_{1-4} en donde una unidad de metileno de T se reemplaza por un O, C(O), C(O)O, C(O)NH, NH, o S, y cada R independientemente se selecciona de hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. Los grupos R^1 más preferidos de fórmulas Ia y Ib se seleccionan del metil, etil, ciclopropil, CH_2CN , CO_2CH_3 , OCH_3 , CH_2OCH_3 , CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, NH_2 , OH, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, y CH_2OH .

Los grupos R^4 preferidos, cuando están presentes en los compuestos de fórmulas Ia y Ib, se seleccionan del R, OR, CN, halógeno, y $\text{N}(\text{R})_2$. Los grupos R^4 más preferidos, cuando están presentes en los compuestos de fórmulas Ia y Ib, se seleccionan del hidrógeno, metil, etil, t-butil, propil, isopropil, ciclopropil, CF_3 , CH_2F , OH, OCH_3 , cloro, fluoro, yodo, NH_2 , NHCH_3 , y $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Los grupos Z preferidos de fórmulas Ia y Ib se seleccionan de un enlace de valencia, O, NH, S, o $\text{NHC}(\text{O})$.

Los grupos Q preferidos de fórmulas Ia y Ib, cuando están presentes, se seleccionan de una cadena alquilideno C_{1-6} en donde una o dos unidades de metileno no-adyacentes de Q son opcionalmente e independientemente reemplazadas por O, NR, S, o C(O). Los grupos Q más preferidos de fórmulas Ia y Ib se seleccionan del $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NR}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}-$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$.

Los grupos R^5 preferidos de fórmulas Ia y Ib se seleccionan del anillo saturado o aril de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados del nitrógeno, oxígeno, o del azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R^6 .

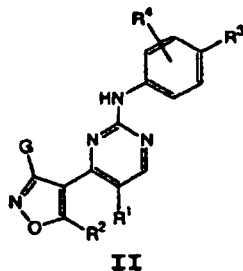
Los grupos R^5 más preferidos de fórmulas Ia y Ib se seleccionan del tetrahidropiranil, pirrolidinilo, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, piridinil, fenil, o ciclohexil opcionalmente sustituido. Los sustituyentes R^6 pre-

ES 2 271 283 T3

feridos sobre el anillo R⁵, cuando están presentes, se seleccionan del R, OR, o N(R)₂. Los sustituyentes R⁶ sobre el anillo R⁵ más preferidos son OH, CH₂OH, CH₂CH₂OH, y CH₂CH₃.

Los grupos R⁷ preferidos de fórmula Ia y Ib se seleccionan del OR, N(R)₂, OC(O)R, CO₂R, C(O)N(R)₂, NRC(O)OR, y NRC(O)R. Los grupos R⁷ más preferidos de fórmulas Ia y Ib se seleccionan del OH, OCH₃, NH₂, N(CH₃)₂, N(CH₂CH₃)₂, OC(O)CH₃, CO₂H, C(O)NH₂, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂CH₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂OH, NHCO₂ t-butil, CO₂CH₃, NHC(O)CH₃, y CH₂CH₂NHC(O)CH₃.

Otra modalidad de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula II:



o una sal no-tóxica de estos farmacéuticamente aceptable, en donde G, R¹, R², R³, y R⁴ son como se definieron arriba.

Los grupos G, R¹, R², y R⁴ preferidos de fórmula II son aquellos descritos para los compuestos de fórmulas Ia y Ib arriba.

Los grupos R³ preferidos de fórmula II son aquellos en donde Z es un enlace de valencia y Q es una cadena alquilideno C₁-C₃. Los grupos R⁵ e R⁷ preferidos de R³ de fórmula II son como se describen arriba para los compuestos de fórmulas Ia y Ib.

Las estructuras de fórmula II ejemplificantes se publican en la Tabla 1 abajo.

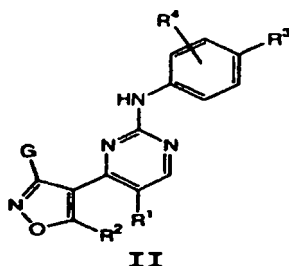


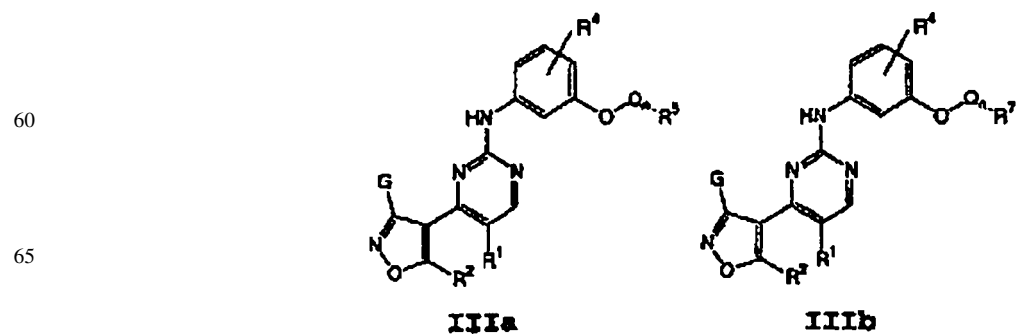
TABLA 1

Compuestos de Fórmula II

No.	R ¹		
II-1	CH ₃		
II-2	CH ₃		

5	II-3	CH ₃		
10	II-4	CH ₃		
15	II-5	CH ₃		
20	II-6	CH ₂ CN		
25	II-7	COOH		
30	II-9	CH ₂ CH ₃		
35	II-10	C(O)NH ₂		

De acuerdo con una modalidad preferida, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula IIIa o IIIb:

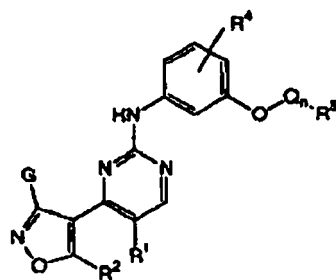


ES 2 271 283 T3

o una sal no-tóxica farmacéuticamente aceptable, de estos, en donde G, Q, n, R¹, R², R⁴, R⁵, y R⁷ son como se definieron arriba.

Los grupos G, Q, n, R¹, R², R⁴, R⁵, y R⁷ preferidos de fórmulas IIIa y IIIb son aquellos descritos arriba para los compuestos de fórmula Ia y Ib.

Las estructuras ejemplificantes de la fórmula IIIa se publican en la Tabla 2 abajo.



IIIa

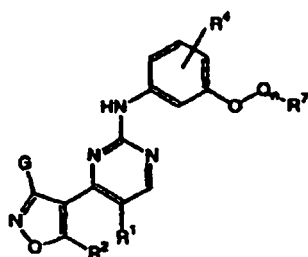
TABLA 2

Compuestos de Fórmula IIIa

No.	R ¹		
IIIa-32	CH ₃		
IIIa-33	CN		
IIIa-36	CH ₃		

5	IIIa-37	CH ₃		
10	IIIa-38	CH ₃		
15	IIIa-39	CH ₃		
20	IIIa-39	CH ₃		
25	IIIa-40			
30	IIIa-40			
35	IIIa-41	OH		
40	IIIa-41	OH		
45	IIIa-42	CH ₃		

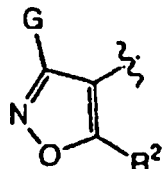
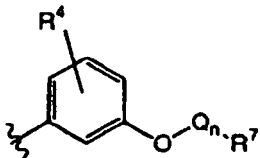
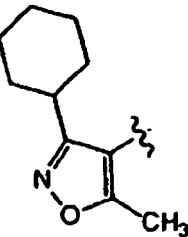
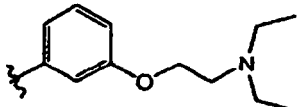
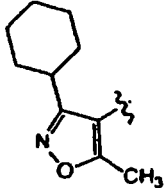
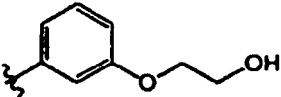
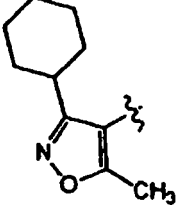
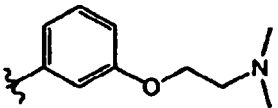
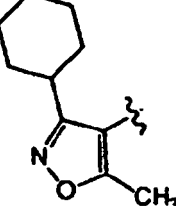
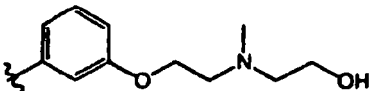
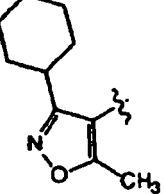
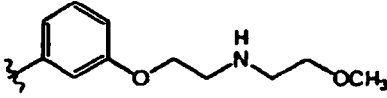
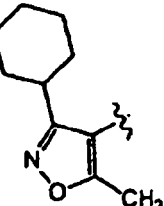
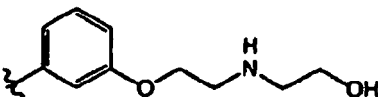
Las estructuras ejemplificantes de la fórmula IIIb se publican en la Tabla 3 abajo.

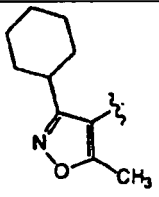
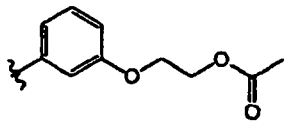
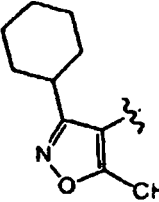
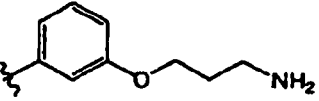
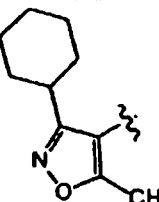
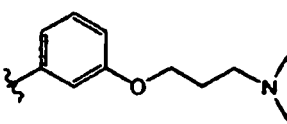
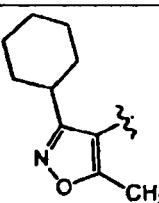
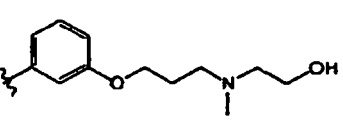
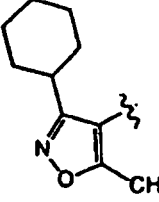
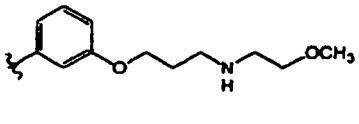
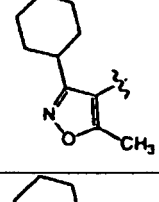
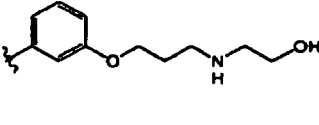
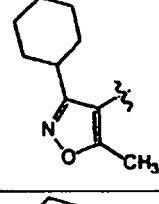
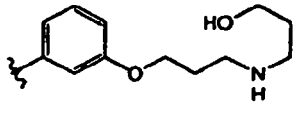
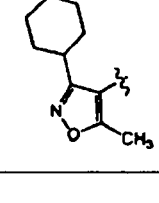
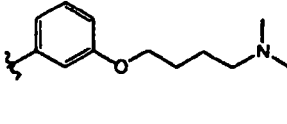


IIIb

TABLA 3

Compuestos de Fórmula IIIb

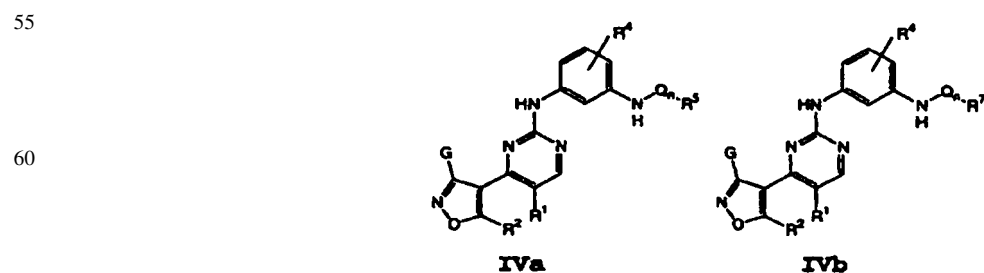
No.	R ¹		
IIIb-1	CH ₃		
IIIb-2	CH ₃		
IIIb-3	CH ₂ CH ₃		
IIIb-4	CH ₂ OH		
IIIb-5	CH ₃		
IIIb-6	CH ₂ CN		

5	IIIb-7	CH ₂ OH		
10	IIIb-8	CH ₃		
15	IIIb-9	CH ₃		
20	IIIb-10	CH ₂ OH		
25	IIIb-11	CH ₃		
30	IIIb-12	CH ₂ CH ₃		
35	IIIb-13	CH ₃		
40	IIIb-14	CH ₃		

5	IIIb-15	CH ₃		
10	IIIb-16	CH ₃		
15	IIIb-17	CH ₃		
20	IIIb-18	CH ₂ OH		
25	IIIb-18	CH ₂ OH		
30	IIIb-19	CH ₂ OH		
35	IIIb-19	CH ₂ OH		
40	IIIb-20	CH ₂ OH		
45	IIIb-20	CH ₂ OH		
50	IIIb-21	CH ₂ OH		
55	IIIb-22	CH ₃		
60	IIIb-22	CH ₃		
65	IIIb-23	CO ₂ CH ₃		

5	IIIb-24	CO ₂ H		
10	IIIb-25	CH ₂ OH		
15	IIIb-26	C(O)NH ₂		
20	IIIb-27	CN		
25	IIIb-28	CH ₃		
30	IIIb-29	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃		
35				
40				
45				
50				

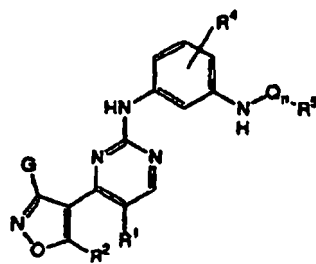
De acuerdo con otra modalidad preferida, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVa o IVb:



65 o una sal no-tóxica de estos farmacéuticamente aceptable, en donde G, Q, n, R¹, R², R⁴, R⁵, y R⁷ según se describen arriba.

ES 2 271 283 T3

Los grupos preferidos G, Q, n, R¹, R², R⁴, R⁵, y R⁷ de fórmulas IVa y IVb son aquellos descritos arriba para los compuestos de fórmulas Ia y Ib.

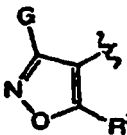
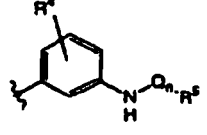
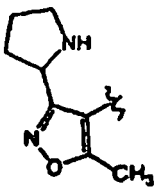
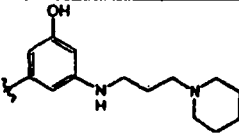
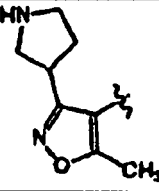
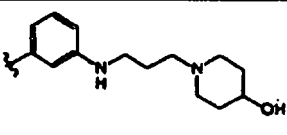
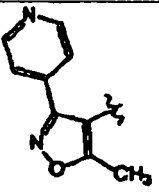
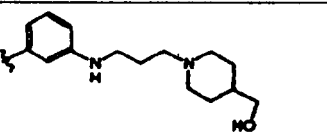
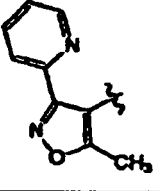
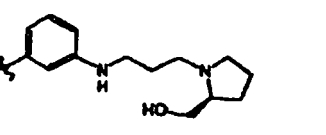
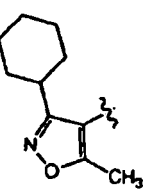
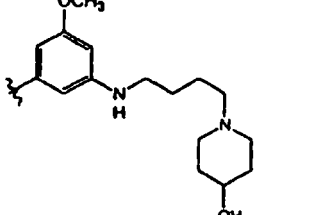


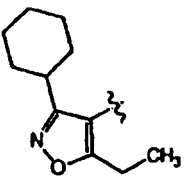
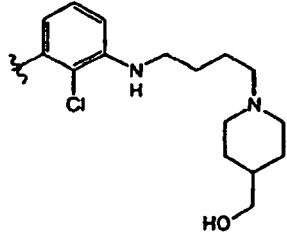
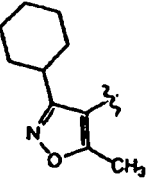
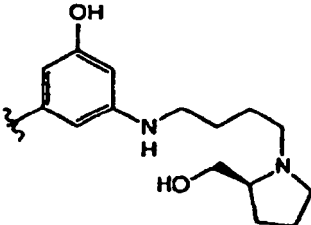
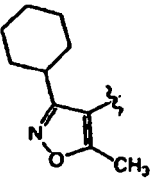
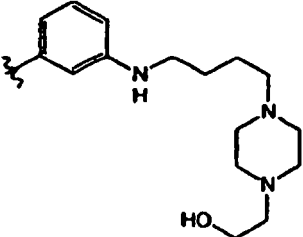
IVa

Las estructuras ejemplificantes de fórmula IVa se publican en la Tabla 4 abajo.

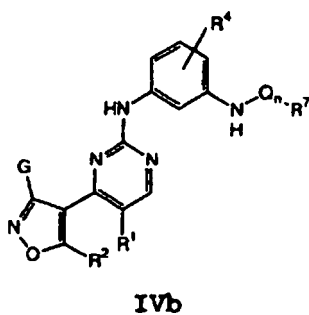
TABLA 4

Compuestos de Fórmula IVa

No.	R ¹		
Iva-5	CH ₃		
Iva-6	CH ₃		
IVa-7	CH ₃		
IVa-8	CH ₃		
IVa-13	CH ₃		

<p>5</p> <p>IVa-14</p>	<p>CH₃</p>		
<p>10</p> <p>IVa-15</p>	<p>CH₃</p>		
<p>20</p> <p>IVa-16</p>	<p>CH₃</p>		

30 Las estructuras ejemplificantes de fórmula IVb se publican en la Tabla 5 abajo.



45 TABLA 5

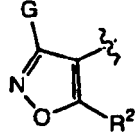
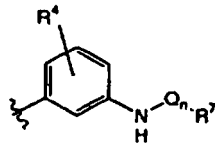
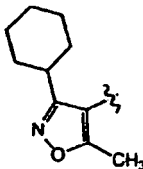
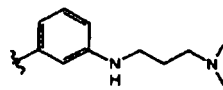
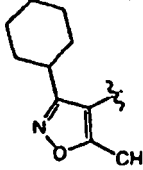
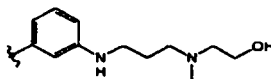
Compuestos de Fórmula IVb

50

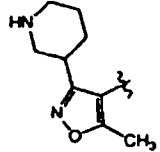
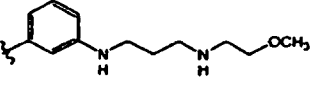
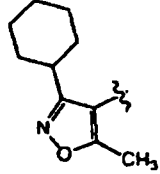
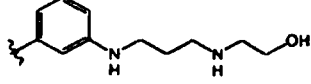
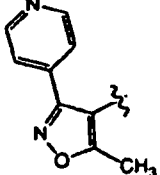
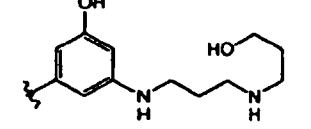
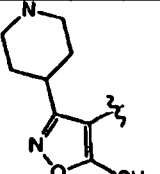
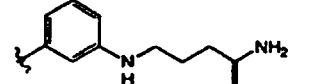
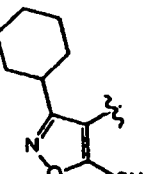
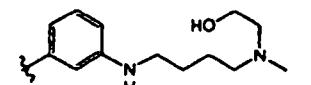

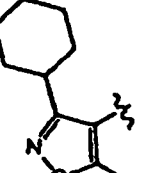
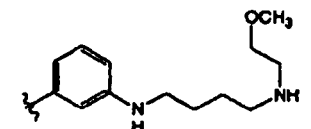
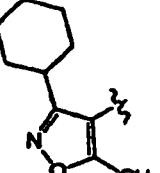
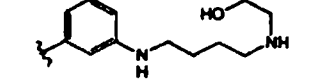
55

60

65

<p>No.</p>	<p>R¹</p>		
<p>IVb-1</p>	<p>CH₃</p>		
<p>IVb-2</p>	<p>CH₂CH₃</p>		

ES 2 271 283 T3

<p>5</p> <p>IVb-3</p>	<p>CH₃</p>		
<p>10</p> <p>IVb-4</p>	<p>CH₂OH</p>		
<p>15</p> <p>IVb-5</p>	<p>OH</p>		
<p>20</p> <p>IVb-6</p>	<p>CH₂CH₃</p>		
<p>25</p> <p>IVb-7</p>	<p>CH₂CN</p>		
<p>30</p> <p>IVb-8</p>			
<p>35</p> <p>IVb-9</p>	<p>NH₂</p>		

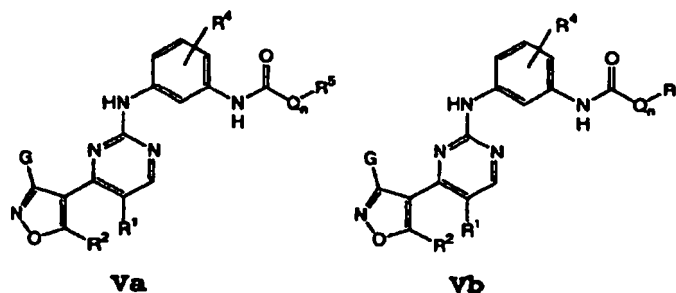
55

60

65

ES 2 271 283 T3

De acuerdo con otra modalidad preferida, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula Va o Vb:



o una sal no-tóxica de estos farmacéuticamente aceptable, en donde G, Q, n, R¹, R², R⁴, R⁵, y R⁷ según se describen arriba.

Los grupos preferidos G, Q, n, R¹, R², R⁴, R⁵, y R⁷ de fórmulas Va y Vb son aquellos descritos arriba para los compuestos de fórmulas Ia y Ib.

Las estructuras ejemplificantes de fórmula Va se publican en la Tabla 6 abajo.

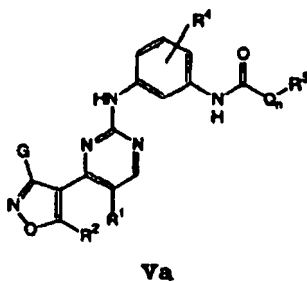


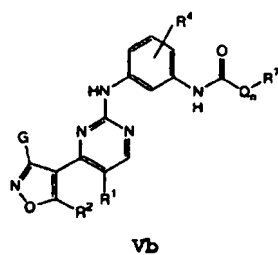
TABLA 6

Compuestos de Fórmula Va

No.	R ¹		
Va-4	CH ₃		
Va-7	CH ₂ CH ₃		
Va-8	CH ₂ CN		

5	Va-9	CH ₂ OH		
10	Va-13	CH ₃		
15	Va-14	OH		
20	Va-16	NH ₂		
25				
30				
35				

Las estructuras ejemplificantes de fórmula Vb se publican en la Tabla 7 abajo.

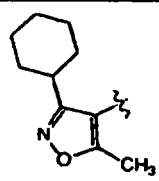
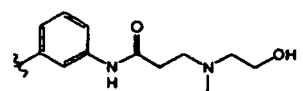
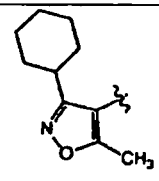
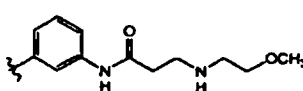
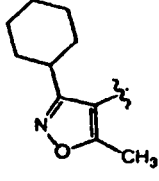
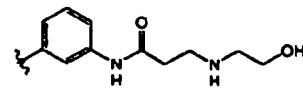
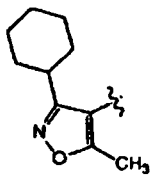
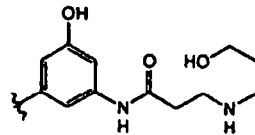
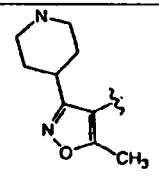
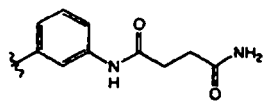
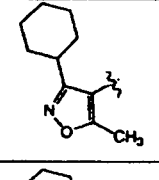
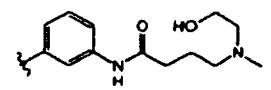
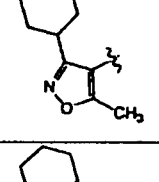
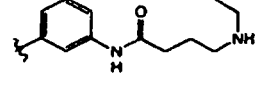
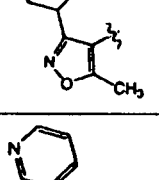
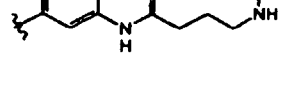
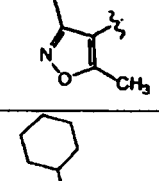
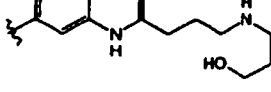
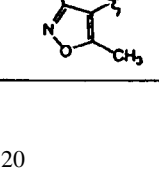
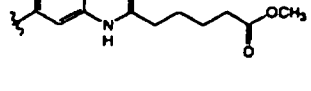


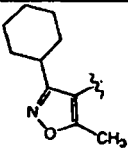
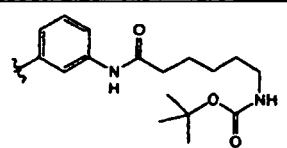
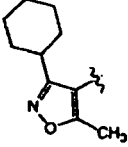
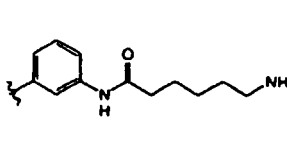
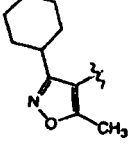
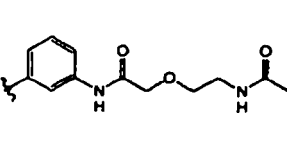
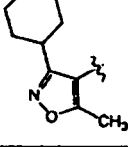
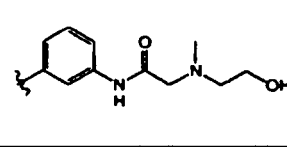
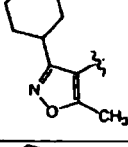
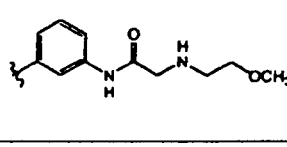
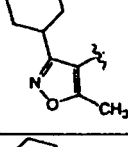
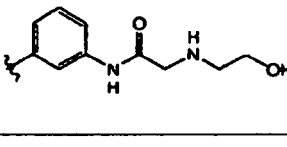
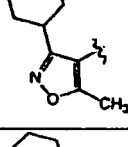
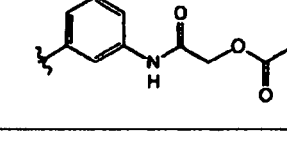
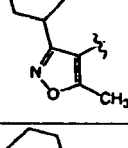
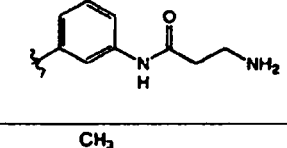
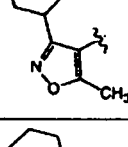
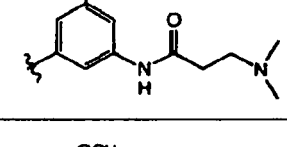
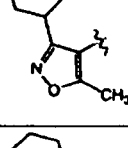
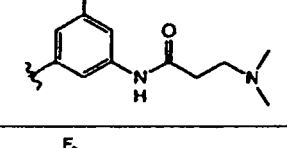
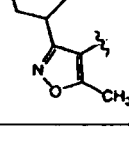
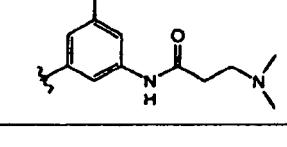
50 TABLA 7

Compuestos de Fórmula Vb

55	No.	R ¹		
60	Vb-1	CH ₃		
65				

ES 2 271 283 T3

5	Vb-2	CH ₂ CH ₃		
10	Vb-3	CH ₃		
15	Vb-4	CH ₂ OH		
20	Vb-5	OH		
25	Vb-6	CH ₂ CH ₃		
30	Vb-7	CH ₂ CN		
35	Vb-8	CH ₂ OH		
40	Vb-9	NH ₂		
45	Vb-10	CH ₂ CN		
50	Vb-11	CH ₂ OH		

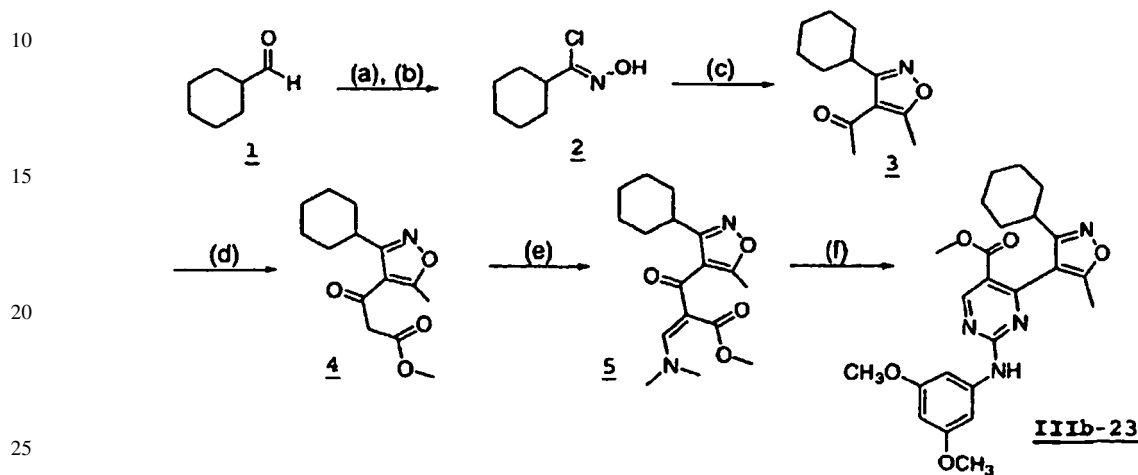
5	Vb-12	NH ₂		
10	Vb-13	CH ₂ OH		
15	Vb-14	CH ₃		
20	Vb-15	CH ₂ CH ₃		
25	Vb-16	CH ₃		
30	Vb-17	CH ₂ OH		
35	Vb-18	OCH ₃		
40	Vb-19	CH ₂ OCH ₃		
45	Vb-20	CH ₃		
50	Vb-21	CH ₂ CH ₃		
55	Vb-22	CH ₂ OH		

ES 2 271 283 T3

Los presentes compuestos se pueden preparar en general por métodos conocidos por aquellos de habilidad en el oficio para compuestos análogos, según se ilustra por los Esquemas generales I, II, III, IV, V, y VI y los ejemplos sintéticos mostrados abajo.

5

Esquema I



25

Reactivos y condiciones: (a) H₂NOH · HCl, Et₃N, CH₂Cl₂; (b) HCl, oxone, 1,4-dioxano; DMF; (c) 2, 4 – Pentanodiona, Et₃N, EtOH; (d) metilcarbonato; (e) DMF – DMA; (f) 3, 5– dimetoxifenilguanidina, NaOMe, MeOH.

30

35 Utilizando un compuesto IIIb-23 como ejemplo, el Esquema I arriba muestra una ruta sintética general que puede ser utilizado para la preparación de los compuestos de fórmula I en donde R¹ es diferente de hidrógeno. En la etapa (a), el ciclohexanocarbaldehido (1) se trata con H₂NOH·HCl, y Et₃N en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente por 2 horas. El intermedio resultante además se trata con HCl y oxone en 1,4-dioxano y DMF a temperatura ambiente por 5 horas para producir 2. El isoxazol 3 se forma por el tratamiento de 2 con 2,4-pentanodiona y Et₃N en EtOH a 70°C por 12-18 horas. El compuesto de isoxazol resultante 3 se trata con metilcarbonato para producir el compuesto 4 el cual luego se trata con dimetilformamida-dimetilacetal a 70°C por 12-18 horas para producir el derivado de enamina 5. En la etapa (f), el derivado de enamina 5 se combina con dimetoxifenil guanidina y NaOMe en MeOH a 85°C por 12-18 horas para producir el compuesto deseado IIIb-23.

40

45 Utilizando el éster del compuesto IIIb-23 como material inicial, se obtienen los compuestos con una variedad de grupos R¹ como se representa abajo en el Esquema II.

45

50

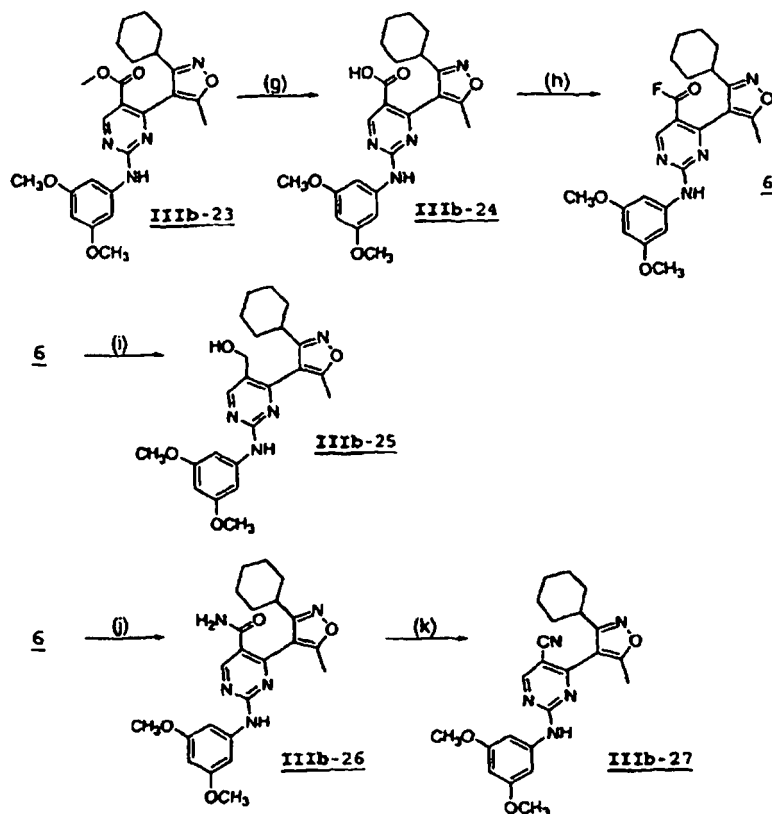
(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

Esquema II

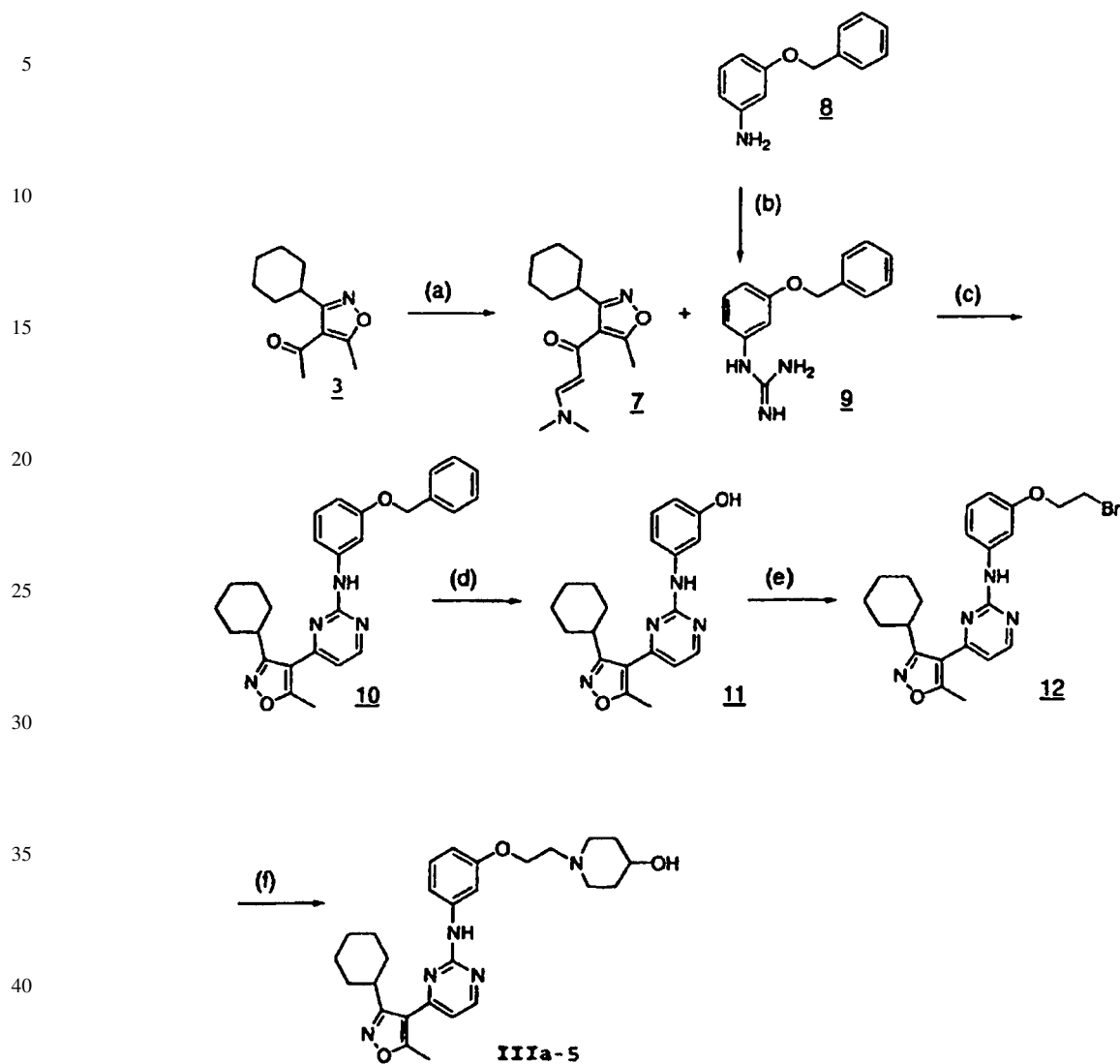


Reactivos y condiciones (g) NaOH, MeOH, reflujo, 30 minutos; (H) piridina, fluoruro cianúrico, THF, -20 °C; (i) NaBH₄, MeOH, THF; (j) NH₄OAc, acetona; (k) POCl₃, benceno, reflujo, 15 horas

El esquema II de arriba muestra cómo los compuestos con una variedad de sustituyentes R¹ se preparan a partir del éster del compuesto IIIb-23. En la etapa (g), el éster del grupo R¹ se hidroliza con hidróxido de sodio en metanol para formar el compuesto de ácido libre IIIb-24. Por el tratamiento del compuesto IIIb-24 con fluoruro cianúrico, luego se prepara el acil fluoruro intermedio 6 utilizado para preparar el compuesto hidroximetilo IIIb-25 mediante la reducción de 6 con borohidruro de sodio. El compuesto 6 también se utiliza para preparar el compuesto amida IIIb-26 por tratamiento de 6 con acetato de amonio en acetona. El compuesto IIIb-26 luego se trata con POCl₃ en benceno a reflujo para formar el compuesto ciano IIIb-27. Otros compuestos en donde R¹ es diferente de hidrógeno se pueden preparar por métodos sustancialmente similares a aquellos descritos arriba en los esquemas I y II.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema III

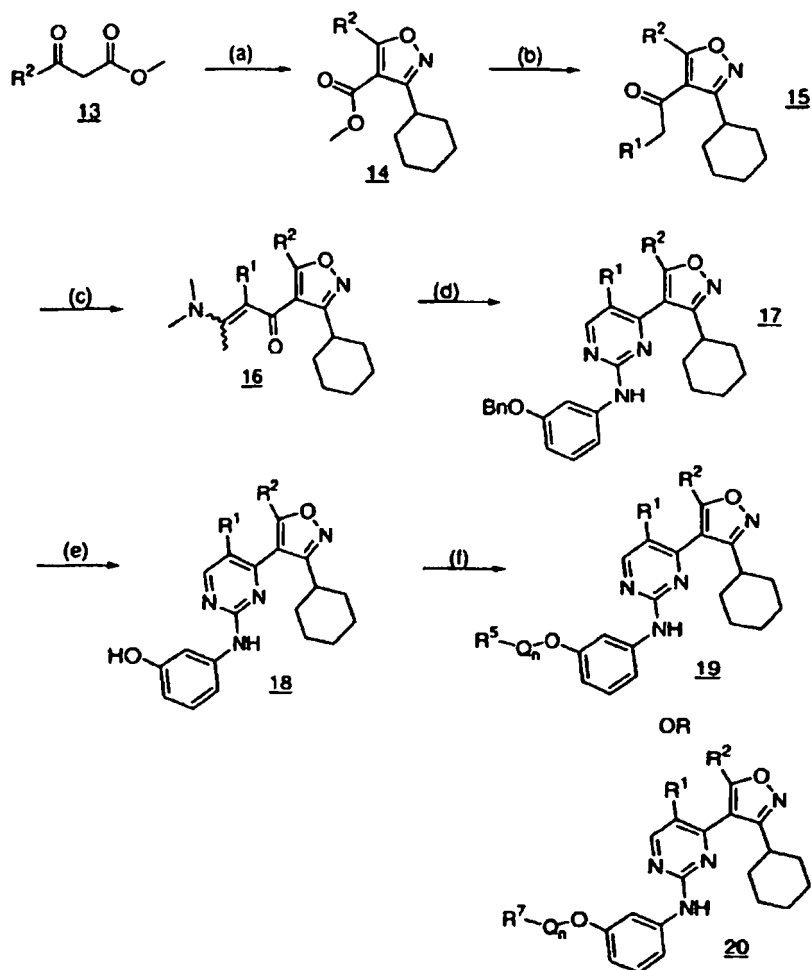


45 **Reactivos y condiciones:** (a) DMF – DMA, THF, 70 °C, 12 – 18 horas; (b) Dioxano, cianamida, HCl, 80 °C, 12 – 18 horas; (c) MeOH, NaOMe, 85 °C, 12 – 18 horas; (d) Etanol, formato de amonio, Pd/C, temperatura ambiente, 4 horas; (f) piperidina-4-ol, CH₃CN, 60 °C, 5 horas.

50 Utilizando el compuesto IIIa-5 como un ejemplo, El esquema III de arriba muestra una ruta sintética general que puede ser utilizada para la preparación de los compuestos de fórmula IIIa. El isoxazol inicial 3 se puede obtener por los métodos ilustrados en las etapas de (a) a (c) del Esquema I como se muestra arriba. El isoxazol 3 se trata con dimetilformamida-dimetilacetal (DMF-DMA) en THF a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción luego se enfría, después del tratamiento final acuoso, se purifica por cromatografía de columna para producir la enaminona 7.

55 El aril guanidina 9 se prepara a partir del 3-benciloxifenilamina (8) mediante el tratamiento de 8 con cianamida en dioxano con HCl. El aril guanidina resultante 9 luego se combina con la enaminona 7 en metanol con metóxido de sodio para producir la pirimidina del compuesto 10 después del tratamiento final acuoso y la purificación. El grupo bencil en 10 se retira por hidrogenación por transferencia utilizando formato de amonio en la presencia de paladio sobre carbono para producir el fenol 11. El fenol 11 se puede derivatizar adicionalmente, por métodos bien conocidos por alguien de ordinaria habilidad en el oficio, para producir una variedad de compuestos de fórmula IIIa. Por ejemplo, según las indicaciones en el Esquema III arriba, el fenol 11 se acopla con el 2-bromoetanol bajo las condiciones de Mitsunobu para producir el derivado de bromo 12. El derivado de bromo 12 se puede utilizar para alquilar una variedad de grupos para producir varios compuestos de fórmula IIIa, tal como el piperidin-4-ol mostrado arriba para producir el IIIa-5. Los detalles de las condiciones utilizadas para producir el compuesto IIIa-5 como se describe anteriormente se disponen en los Ejemplos abajo.

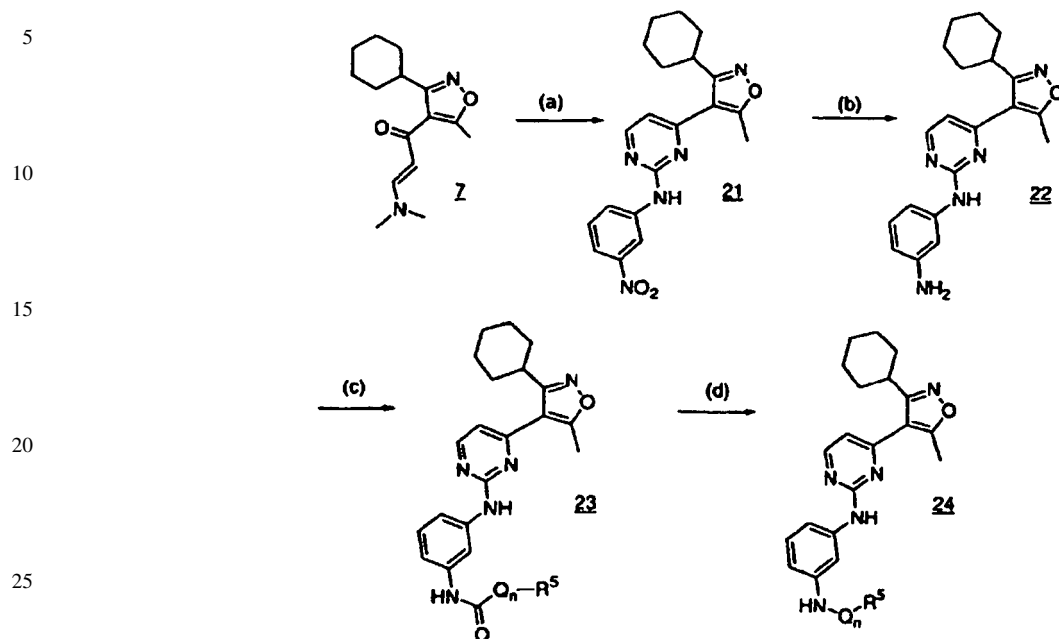
Esquema IV



Reactivos y condiciones: (a) Compuesto **2**, Et_3N , $EtOH$; (b) R^1CH_2MgBr , Et_3N , esto; (c) DMF-DMA; (d) Compuesto **9**, $MeOH$, $NaOMe$; (e) Pd/C , formato de amonio, $EtOH$; (f) DEAD, THF, PPh_3 , R^5Q_nOH O R^7Q_nOH .

El esquema IV arriba representa un método general para preparar los compuestos de fórmula Ia en donde R^1 es otro que hidrógeno. Como se muestra arriba, el intermedio de isoxazol **14** se prepara combinando el compuesto **2** con un éster de fórmula **13**. El éster **14** luego se trata con el reactivo de Grignard en éter para producir el compuesto **15**. El compuesto **15** se trata con dimetilformamida-dimetilacetal para formar la enaminona **16** que se acopla con derivado de guanidina **9** para producir la pirimidina del compuesto **17**. El derivado de pirimidina **17** luego se somete a las condiciones de hidrogenación por transferencia para retirar el grupo protector bencil para producir el alcohol **18**. El compuesto **18** luego se puede acoplar a una amplia variedad de grupos Q_nR^5 o Q_nR^7 para producir los compuestos **19** y **20**. El esquema IV es favorable para preparar los compuestos con una variedad de grupos R^1 , R^2 , R^5 , y R^7 . Las modificaciones al método descrito por el Esquema IV se pueden requerir para preparar ciertos compuestos de fórmula Ia y son bien conocidos por aquellos de habilidad en el oficio.

Esquema V

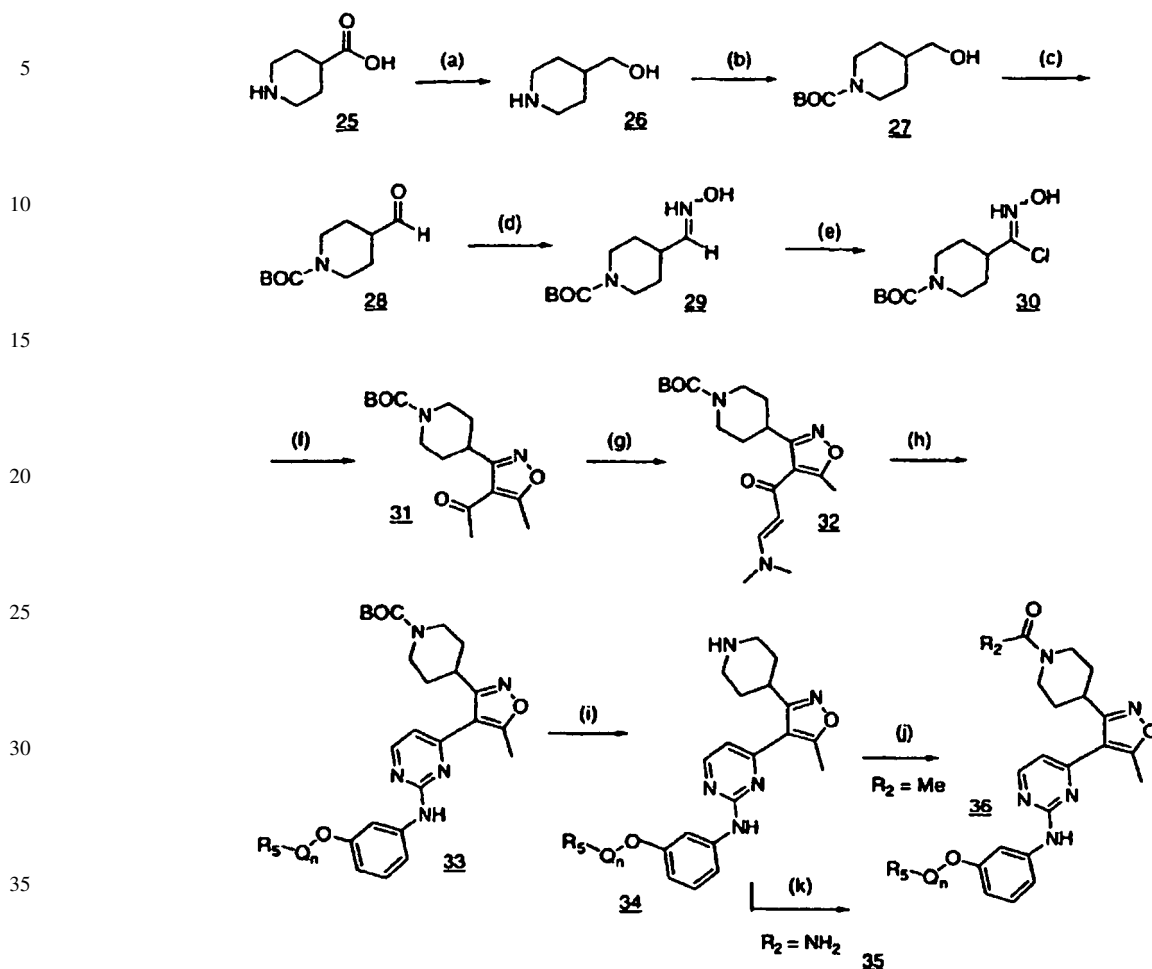


Reactivos y condiciones: (a) 3-NO₂-fenil guanidina, K₂CO₃, DMF; (b) Pd/C, H₂, MeOH; (c) R⁵QnCO₂H, EDC, HOBt, DIPEA, CH₂Cl₂; (d) R-C (O) H, NaCNBH₃, MeOH.

El Esquema V de arriba muestra un método general que puede ser utilizado para preparar los compuestos de fórmulas IVa y Va. En este método el compuesto 7, como se describe en el Esquema III de arriba, se acopla con 3-nitrofenil guanidina de la manera usual para producir la pirimidina del compuesto 21. El grupo-nitro luego se reduce utilizando las condiciones de hidrogenación para producir el compuesto amino 22. El compuesto amino 22 luego puede ser acoplado a un ácido utilizando condiciones de acoplamiento estándar conocidos por aquellos de habilidad en el oficio. Las condiciones de acoplamiento representadas arriba en la etapa (c) se ejemplifican utilizando clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) en la presencia de hidroxibenzotriazol (HOBt) y diisopropiletilamina (DIPEA) en CH₂Cl₂ para producir el compuesto amida 23 de fórmula Va. La amida 23 se puede entonces someter a las condiciones de aminación reductiva de la etapa (d) para producir el compuesto 24 de fórmula IVa.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema VI



El Esquema VI de arriba representa un método general para la preparación de los compuestos de fórmula IIIa en donde R^2 es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno tal como piridina, según las indicaciones.

La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de la proteína quinasa Lck o Src se puede analizar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular de acuerdo con métodos conocidos en el oficio. Los ensayos *In vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de tanto la actividad de fosforilación como la actividad ATPase de Lck o Src activadas. Ensayos alternos *in vitro* cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a una Lck o Src. El enlace inhibidor se puede medir por radiomarcación del inhibidor antes del enlace, aislando el complejo inhibidor/Lck o inhibidor/Src y determinando la cantidad del ligando radiomarcado. Como alternativa, el enlace inhibidor se puede determinar corriendo un experimento de competición donde nuevos inhibidores se incuban con Lck o Src ligadas a conocidos radioligandos. Las condiciones detalladas para probar un compuesto utilizado en esta invención como inhibidor de la quinasa Lck o Src se publican en los Ejemplos abajo.

De acuerdo con otra modalidad, la invención provee una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado de este farmacéuticamente aceptable y un excipiente, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad del compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es efectiva para inhibir en forma detectable una proteína quinasa, particularmente Lck o Src en una muestra biológica o en un paciente. Preferiblemente la composición de esta invención se formula para la administración a un paciente en necesidad de tal composición. Más preferiblemente, la composición de esta invención se formula para la administración oral a un paciente.

ES 2 271 283 T3

El término “paciente”, según se utiliza en esta, significa un animal, de preferencia un mamífero, y más preferiblemente un humano.

El término “excipiente, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un excipiente, adyuvante, o vehículo no-tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el cual este se formula. Los excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias reguladoras tal como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicérido parciales de ácidos grasos saturados de vegetales, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, di-sodio hidrógeno fosfato, potasio hidrógeno fosfato, cloruro de sodio, sales de zinc, sílica coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros en bloques de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina.

El término “inhibir de forma detectable”, según se utiliza en esta significa un cambio que se puede medir en la actividad Lck o Src entre una muestra que comprende dicha composición y una quinasa Lck o Src y una muestra equivalente que comprende la quinasa Lck o Src en la ausencia de dicha composición.

Una “sal no-tóxica farmacéuticamente aceptable” de un compuesto de esta invención, significa cualquier sal no-tóxica farmacéuticamente aceptable que, bajo administración a un receptor, es capaz de suministrar, tanto directamente como indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito activo inhibitoriamente o un residuo de estos. Según se usa en esta, el término “metabolito activo inhibitoriamente o residuo de estos” significa que un metabolito o residuo de estos también es un inhibidor de la quinasa Lck o Src.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellos derivados de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales de ácido apropiadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, hidrobromuro, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como oxálico, mientras que no por sí mismos sean farmacéuticamente aceptables, pueden ser empleados en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen el metal alcali (por ejemplo, sodio y potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), sales de amonio y N+ (alquilo C₁₋₄)₄. Esta invención también visualiza la cuaternización de cualquier grupo básico que contiene nitrógeno de los compuestos revelados en esta. El agua o los productos oleosoluble o dispersables pueden ser obtenidos por tal cuaternización.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar vía oral, parenteral, por pulverización para inhalación, vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o vía un depósito implantado. El término “parenteral” según se utiliza en esta incluye técnicas subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intrasternal, intratecal, intrahepático, intralesional e inyección intracraneal o infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en el oficio utilizando apropiados agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no-tóxico aceptable vía parenteral, por ejemplo como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, aceites fijos, estériles, convencionalmente se emplean como un medio solvente o de suspensión.

Para este propósito, cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicérido son útiles en la preparación de inyectables, al igual que aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tal como aceite de oliva o aceite de castor, especialmente en sus versiones polioxiethylados. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares que son comúnmente utilizados en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptable incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros surfactantes comúnmente utilizados, tal como Tweens, Spans y otros agentes emulsificantes o mejoradores de biodisponibilidad que son comúnmente utilizados en la fabricación de sólido, líquido, u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables también pueden ser utilizados para los propósitos de formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención su puede administrar vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable vía oral incluyendo, pero no limitando a, cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de tabletas para uso oral, excipientes comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio, también típicamente se adicionan. Para la administración oral en una forma de cápsula, diluentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se requieran para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsificantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden adicionar ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o de coloración.

ES 2 271 283 T3

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en la forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no-irritante apropiado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por consiguiente se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen mantequilla de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar vía tópica, especialmente cuando el blanco del tratamiento incluye áreas u órganos accesibles fácilmente por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel, o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas apropiadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (ver arriba) o en una formulación de enema apropiado. Los parches transdérmicos vía tópica también pueden ser utilizados.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden ser formuladas en un ungüento apropiado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más excipientes. Los excipientes para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propileno glicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, ceras emulsificantes y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una loción o crema apropiada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Excipientes apropiados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato 60, cetil ésteres de cera, cetearil alcohol, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden ser formuladas como suspensiones micronizadas en salina isotónica, estéril pH ajustado, o, de preferencia, como soluciones en salina isotónica, estéril pH ajustado, tanto con o sin un preservativo tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden ser formuladas en un ungüento tal como petrolato.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien-conocidas en el oficio de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en salina, empleando alcohol bencílico u otros preservativos apropiados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/o otros agentes convencionales de solubilización o de dispersión.

Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención son formuladas para administración oral.

La cantidad de los compuestos de la presente invención que se pueden combinar con los materiales excipientes para producir una composición en una solo forma de dosificación variarán dependiendo del huésped tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones deberían ser formuladas así que una dosificación entre 0.01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor se pueda administrar a un paciente que recibe estas composiciones.

También debe ser entendido que una dosificación y un régimen de tratamiento específico para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, de la edad, del peso corporal, de la salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, rata de excreción, combinación del fármaco, y del juicio del médico tratante y de la severidad de la enfermedad particular que es tratada. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Dependiendo de la condición particular, o de la enfermedad, para ser tratada o prevenida, agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa condición en una monoterapia, también puede estar presente en las composiciones de esta invención. Según se usa en esta, agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad particular, o condición, son conocidos como "apropiado para la enfermedad, o condición, que es tratada".

Por ejemplo, agentes quimioterapéuticos u otros agentes anti-proliferativos se pueden combinar con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Ejemplos de conocidos agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, Gleevec™, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracil, topotecano, taxol, interferones, y los derivados del platino.

Otros ejemplos de agentes inhibidores de esta invención también se pueden combinar con incluyendo, sin limitación: tratamientos para la Enfermedad de Alzheimer tal como Aricept® y Excelon®; tratamientos para la Enfermedad de Parkinson tal como LDOPA/ carbidopa, entacapona, ropinrole, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexfenidil, y amantadina; agentes para el tratamiento de Esclerosis Múltiple (MS) tal como beta interferón (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone®, y mitoxantrona; tratamientos para el asma tal como albuterol y Singulair®; agentes para el tratamiento de la esquizofrenia tal como zyprexa, risperdal, seroquel, y haloperidol; agentes anti-inflamatorios tal como corticosteroides, bloqueadores TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes inmunomodulatorio y inmunosupresivo tal como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetil, interferones,

corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores MAO, interferones, anti-convulsivos, bloqueadores del canal iónico, riluzol, y agentes anti-Parkinsonianos; agentes para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular tal como betabloqueadores, inhibidores ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores del canal de calcio, y estatinas; agentes para el tratamiento de una enfermedad del hígado tal como corticosteroides, colestiramina, interferones, y agentes anti-virales; agentes para el tratamiento de un desórdenes sanguíneos tal como corticosteroides, agentes anti-leucémicos, y factores de crecimiento; y agentes para el tratamiento de desorden de inmunodeficiencias tal como gama globulina.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será más de la cantidad que sería normalmente administrada en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente reveladas fluctuará desde aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente activo terapéuticamente.

De acuerdo con otra modalidad, la invención se relaciona con un método de la inhibición de la actividad de la quinasa Lck o Src en una muestra biológica que comprende la etapa del contacto de dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

El término “muestra biológica”, según se utiliza en esta, no incluye muestras *in-vivo* pero incluye, sin limitación, cultivos celulares *ex-vivo* o extractos de estos; material biopsiado obtenido a partir de un mamífero o extractos de estos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de estos.

La inhibición de la actividad de la quinasa Lck o Src en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por alguien de habilidad en el oficio. Ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestra para ensayo biológico, y ensayos biológicos.

De acuerdo con otra modalidad, la invención provee un método para el tratamiento o la reducción de la severidad de una enfermedad o condición mediada por Lck- o Src en un paciente que comprende la etapa de administración a dicho paciente de una composición de acuerdo con la presente invención.

El término “ enfermedad mediada por Src o mediada por Lck”, según se utiliza en esta significa cualquier enfermedad u otra condición deletérea en la cual Src o Lck se conoce por jugar un papel. Consecuentemente, estos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades o condiciones que son conocidos para ser influidos por la actividad de uno o más Src de la familia quinasas. Tales enfermedades o condiciones incluyen hipercalcemia, reestenosis, osteoporosis, osteoartritis, tratamiento sintomático de metástasis ósea, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, psoriasis, lupus, síndrome del injerto contra el hospedador, enfermedad de hipersensibilidad mediada por células T, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, desorden pulmonar obstructivo crónico, dermatitis por contacto, cáncer, enfermedad de Paget, asma, lesión isquémica o de reperfusión, enfermedad alérgica, dermatitis atópica, y rinitis alérgica. Enfermedades que se afectan por la actividad Src, en particular, incluyen hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, cáncer, tratamiento sintomático de metástasis ósea, y enfermedad de Paget. Enfermedades que se afectan por la actividad Lck, en particular, incluyen enfermedades autoinmunes, alergias, artritis reumatoide, y leucemia.

Una modalidad preferida se relaciona con el método utilizado para tratar o prevenir una enfermedad mediada por Src- o Lck- seleccionado de la hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, o el tratamiento de síntomas de metástasis ósea.

En una modalidad alterna, los métodos de esta invención que utilizan composiciones que no contienen un agente terapéutico adicional, comprende la etapa adicional de administración individualmente a dicho paciente de un agente terapéutico adicional. Cuando estos agentes terapéuticos adicionales se administran individualmente ellos se pueden administrar al paciente previamente a, secuencialmente con o continuando la administración de las composiciones de esta invención.

Los compuestos de esta invención o las composiciones farmacéuticas de estos también se pueden incorporar en las composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis y catéteres. Los stents vasculares, por ejemplo, han sido utilizados para vencer la reestenosis (re-estrechamiento de la pared vascular después de la lesión). Sin embargo, los pacientes que utilizan stents u otros dispositivos implantables tienen riesgo de formación de coágulo o activación de plaqueta. Estos efectos no deseados pueden ser prevenidos o mitigados pre-recubriendo el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor quinasa. Cubiertas apropiadas y la preparación general de los dispositivos implantables revestidos se describen en las Patentes US 6, 099,562; 5, 886,026; y 5, 304,121. Las cubiertas son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tal como un polímero hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno vinil acetato, y mezclas de estos. Las cubiertas pueden ser cubiertas además por un acabado final apropiado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de estos para dar características de liberación controlada en la composición. Dispositivos implantables revestidos con un compuesto de esta invención son otra modalidad de la presente invención.

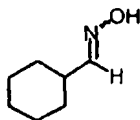
ES 2 271 283 T3

Los siguientes ejemplos se publican, con el fin de que la invención descrita en esta pueda ser entendida más completamente. Debe ser entendido que estos ejemplos son para propósitos ilustrativos únicamente y no deben ser interpretados como limitación de esta invención de ninguna manera.

5 Ejemplos

Ejemplo 1

10



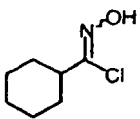
15

Ciclohexanocarbaldehido oxima: A una solución de ciclohexanocarbaldehido (4 ml, 33.02 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a temperatura ambiente se le adicionó clorhidrato de hidroxilamina (2.76 g, 39.62 mmol) seguido por Et_3N (5.52 ml, 39.62 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla resultante se sometió a partición entre CH_2Cl_2 y H_2O y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , concentró *in vacuo* y se utilizó directamente para la siguiente etapa. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.0-2.0 (m, 10H), 3.0 (m, 1H), 6.6 (d, 0.5 H), 7.4 (d, 0.5 H), 8.2 (bs, 1H).

20

Ejemplo 2

25



30

2

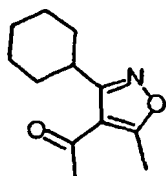
35

Ciclohexanocarbaldehido clorooxima (2): A una solución de la oxima formada en el Ejemplo 1 (1 g, 8.25 mmol) en HCl (0.5 M en dioxano; 18.16 ml, 9.08 mmol) y DMF (40 ml) se le adicionó oxone (2.79 g, 4.54 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se sometió a partición entre dietiléter y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró *in vacuo* utilizando un baño de agua a temperatura ambiente. El líquido de bajo punto de ebullición resultante fue llevado directamente a la siguiente etapa. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.0-2.2 (m, 10H), 2.35 (m, 1H), 7.8 (bd, 1H).

40

Ejemplo 3

45



50

3

55

1-(3-Ciclohexil-5-metil-isoxazol-4-i)-etanona (3): A una solución de 2 y 2,4-pentanodiona (0.932 ml, 9.08 mmol) en etanol (10 ml) se le adicionó trietilamina (1.26 ml, 9.08 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante la noche. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio luego se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de sílica (gradiente de elución 5% a 10% EtOAc: hexanos) para producir el compuesto 3 (0.633 g, 3.05 mmol) en el 37% de producción para 2 etapas. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.8-2.0 (m, 10H), 2.5 (s, 3H), 2.7 (s, 3H), 3.2 (m, 1H).

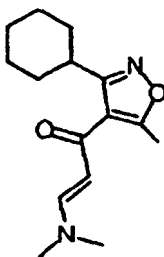
60

65

Ejemplo 4

5

10

7

15

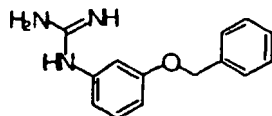
20

1-(3-ciclohexil-5-metilisoxazol-4-il)-3-dimetilamino propenona (7): A una solución de 3 (0.633 g, 3.05 mmol) en THF se le adicionó dimetilformamida-dimetilacetal (4.05 ml, 30.5 mmol) y la reacción se calentó a 70°C durante la noche. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y H₂O y las capas se separaron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de sílica (gradiente de elución, 10% a 20% EtOAc: hexanos) para producir el compuesto enaminona **7** (0.35 g, 1.3 mmol) en el 44% de producción.

Ejemplo 5

25

30

9

35

40

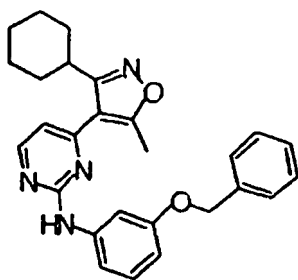
N-(3-Benciloxi-fenil) guanidina (9): A una suspensión de 3-benciloxi-fenilamina (20.0 g, 100.35 mmol) en 150 ml 1,4-dioxano en un frasco de fondo redondo de 500 ml se le adicionó cianamida (7.39 g, 175.95 mmol) seguido por HCl en 1,4-dioxano (4M, 44 ml, 176.00 mmol). La suspensión resultante se agitó y calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se le adicionó NaOH (6N, 35 ml, 210.00 mmol). El volumen de solución se redujo a 50 ml, *in vacuo*, y el precipitado resultante se colectó por filtración. El producto sólido se secó *in vacuo* durante la noche para producir el aril guanidina **9** (23.8 g) en el 98.4% de producción. ¹H NMR (MeOH-d₄) δ6.4-7.5 (m, 9H), 5.1 (s, 2H).

Ejemplo 6

45

50

55

10

60

65

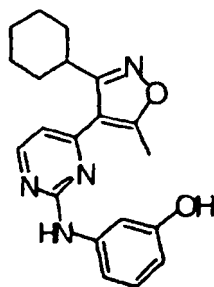
(3-Benciloxi-fenil)-[4-(3-ciclohexil-5-metil-isoxazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (10): A una solución del enaminona **7** (3.5 g, 13.36 mmol) en MeOH (5 ml anhidro), en un tubo sellado, se adicionó el aril guanidina **9** (3.88 g, 16.03 mmol) siguiendo por metóxido de sodio en metanol (0.5M, 32.06 ml, 17.03 mmol). La mezcla resultante se agitó y calentó a 85°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se retiró *in vacuo*. El producto crudo se sometió a partición entre CH₂Cl₂ y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se retiró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía de sílica (gradiente de elución, 20% a 40% EtOAc: hexanos) para producir el compuesto pirimidina **10** (3.25 g) en el 55% de producción. ¹H NMR (CDCl₃) δ1.2-2.0 (m, 10H), 2.5 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.1-7.6 (m, 9H), 8.4 (d, 1H).

Ejemplo 7

5

10

15

11

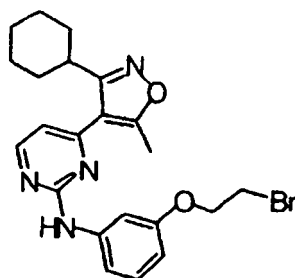
20 *3-[4-(3-ciclohexil-5-metil-isoxazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenol (11)*: A una solución de la pirimidina 10 (1.25 g, 2.84 mmol) en etanol (20 mL) se le adicionó formato de amonio (2.5 g, 39.64 mmol) en agua (3 mL) seguido por Pd/C (10 mol%, 10% en peso, húmedo). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y el filtrado se concentró *in vacuo*. El concentrado se suspendió en CH₂Cl₂ y el exceso de formato de amonio se retiró por filtración. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se retiró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por c. instantánea a través de un pequeño tapón de silica gel utilizando 50% EtOAC: hexanos para producir el deseado fenol 11 (0.88 g) en el 89% de producción. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.2-2.0 (m, 10H), 2.5 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.3 (bs, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.4 (d, 1H).

Ejemplo 8

30

35

40

12

45

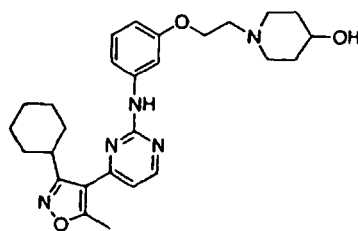
50

[3-(2-Bromo-etoxi)-fenil]-[4-(3-ciclohexil-5-metil-isoxazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (12): A una solución de fenol 11 (880 mg, 2.51 mmol) en THF (anhidro, 5 ml) se le adicionó dietil azodicarboxilato (0.52 ml, 3.27 mmol) y trifetilfosfina (857 mg, 3.27 mmol) seguido por 2-bromoetanol (0.23 ml, 3.27 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 4 horas y el solvente se retiró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía de silica gel (30% EtOAC: hexanos) para producir el deseado derivado de bromo 12 (745 mg) como un sólido de color blanco en el 65% de producción. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.2-2.0 (m, 10H), 2.5 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.6 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (dd, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.4 (d, 1H).

Ejemplo 9

60

65

IIIa-5

ES 2 271 283 T3

4-(2-{3-[4-(3-Ciclohexil-5-metil-isoxazol-4-il-pirimidin-2-ilamino]-fenoxi)-etil]-piperidin-4-ol (IIIa-5): A una solución de compuesto bromo 12 (30 mg, 0.066 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 1 mL) en un tubo sellado se le adicionó piperidin-4-ol (66.3 mg, 0.66 mmol) seguido por una gota de trietilamina. La reacción se calentó a 60°C por 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se retiró *in vacuo*. El concentrado se sometió a partición entre CH₂Cl₂ y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se retiró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía de sílica gel (5% MeOH: CH₂Cl₂) para producir el IIIa-5 (24 mg) en 76% de producción. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.2-2.0 (m, 14H), 2.3 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.8 (t, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.1 (t, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2(s, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.3 (s, 1H), 8.4 (d, 1H).

10

Ejemplo 10

Hemos preparado otros compuestos de fórmula Ia por métodos sustancialmente similares a aquellos descritos en los Ejemplos 1-9 arriba y aquellos ilustrados en los esquemas I-VI. Los datos de caracterización para estos compuestos se resumen en la Tabla 8 abajo e incluye la M+1 (observada), HPLC, y datos ¹H NMR, en donde el término "Y" señala que los datos ¹H NMR se obtuvieron y encontraron consistentes con la estructura asignada. El término "R_t" se refiere al tiempo de retención, en minutos, obtenido para el compuesto utilizando cualquier método de HPLC A o B según las indicaciones, en donde los métodos de HPLC A y B son como se describen abajo:

20

Método HPLC A:

Columna: YMC ODS-AQ, 3 x 100 mm

25

Gradiente: 10% *90% CH₃CN/agua (0.1% TFA) durante 5 minutos; 90% CH₃CN/agua (0.1% TFA) por 0.7 minutos; 90% *10% de CH₃CN/agua (0.1% TFA) sobre 0.1 minuto; y luego 10% de CH₃CN/agua (0.1% TFA) por 1.2 minutos

30

Rata de flujo: 1.0 ml/min

Método B:

Columna: YMC ODS-AQ, 3 x 150 mm

35

Gradiente: 10% *90% CH₃CN/agua (0.1% TFA) durante 7 minutos; 90% CH₃CN/agua (0.1% TFA) por 2.0 minutos; 90% *10% de CH₃CN/agua (0.1% TFA) durante 1.0 minutos; y luego 10% de CH₃CN/agua (0.1% TFA) por 2.0 minutos

40

Rata de flujo: 1.0 mL/minuto.

Los números del compuesto corresponden a los números del compuesto enumerados en las Tablas 1-7.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 271 283 T3

TABLA 8

Datos de caracterización para los Compuestos Seleccionados de Fórmula Ia

Compuesto No	M+H (obs)	R _f /Método	¹ HNMR
Ila-2	464	6.08/B	Y
Va-1	489	2.48/A	Y
IIIa-1	479	7.90/B	Y
IIIa-2	464	6.027/B	Y
IIIa-3	448	6.08/B	Y
IIIa-4	462	6.28/B	Y
IIIa-5	478	5.90/B	Y
IIIa-6	492	6.02/B	Y
IIIa-7	478	6.08/B	Y
IIIa-8	507	5.60/B	Y
IIIa-9	492	6.01/B	Y
IIIa-10	506	6.09/B	Y
IIIa-11	492	6.13/B	Y
IIIa-12	521	2.23/A	Y
IIIa-13	492	2.52/A	Y
IIIa-14	505	2.25/A	Y
IIIa-15	478	2.53/A	Y
IIIa-16	462	2.62/A	Y
IIIa-17	476	2.70/A	Y
IIIa-18	477	4.96/B	Y
IIIa-20	506	2.52/A	Y
IIIa-21	520	2.55/A	Y
IIIa-27	466	5.12/B	Y
IIIa-32	469	5.32/A	Y
IIIa-34	435.3	4.32/B	Y
IIIa-35	449.3	4.46/B	Y

Los siguientes ejemplos demuestran como los compuestos de esta invención se probaron como inhibidores de las quinasas Src y Lck.

Ejemplo 11

Los compuestos se evaluaron como inhibidores de la quinasa Src humana utilizando un ensayo basado en radioactividad o ensayo espectrofotométrico.

Ensayo A de Inhibición de Src: Ensayo basado en Radioactividad

Los compuestos se analizaron como inhibidores de la quinasa Src humana recombinante integral (de Upstate Biotechnology, cat. no. 14-117) expresado y se purifica de células baculo viral. La actividad de la quinasa Src se monitoreó siguiendo con la incorporación de ³³P a partir de ATP en la tirosina de un sustrato del polímero poly Glu-Tyr al azar de composición, Glu: Tyr = 4:1 (Sigma, cat. no. P-0275). Las siguientes fueron las concentraciones finales de los componentes del ensayo: HEPES 0.05 M, pH 7.6, MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM, 0.25 mg/ml de BSA, ATP 10 μM (1-2 μCi ³³P-ATP por reacción), 5 mg/ml poly Glu-Tyr, y 1-2 unidades de quinasa Src humana recombinante. En un ensayo típico, todos los componentes de reacción con la excepción del ATP se pre-mezclaron y se dividieron en alícuotas en los pozos de las placas de ensayo. Los inhibidores disueltos en DMSO se adicionaron a los pozos para dar un concentración final de 2.5% en DMSO. La placa del ensayo se incubó a 30°C por 10 minutos antes

ES 2 271 283 T3

5 iniciando la reacción con ^{33}P -ATP. Después de 20 minutos de reacción, las reacciones se apagaron con 150 μl de ácido tricloroacético (TCA) al 10% que contiene Na_3PO_4 20 mM. Las muestras apagadas luego se transfirieron a una placa para filtración de 96-pozos (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, cat no. 7700-3310) instalada en un manifold de vacío con placa de filtración. Las placas de filtración se lavaron cuatro veces con TCA al 10% que contiene Na_3PO_4 20 mM y luego 4 veces con metanol. Luego se adicionaron 200 μl de fluido de centelleo a cada pozo. Las placas se sellaron y la cantidad de radioactividad asociada con los filtros se cuantificó en un contador de centelleo TopCount. La radioactividad incorporada se registró como una función de la concentración del inhibidor. Los datos se ajustaron a un modelo cinético de inhibición competitiva para conseguir el K_i para el compuesto.

10 *Ensayo B de inhibición de Src: Ensayo Espectrofotométrico*

La ADP producida del ATP por la fosforilación de la quinasa Src-catalizada humana recombinante del sustrato poly Glu- Tyr se cuantificó utilizando un ensayo de enzima acoplado (Fox *et al* (1998) *Protein Sci* 7, 2249). En este ensayo una molécula de NADH se oxida al NAD para cada molécula de ADP producida en la reacción de quinasa. La desaparición del NADH se puede seguir convenientemente a 340 nm.

20 Las siguientes fueron las concentraciones finales de los componentes del ensayo: HEPES 0.025 M, pH 7.6, MgCl_2 10 mM, DTT 2 mM, 0.25 mg/ml poly Glu-Tyr, y 25 nM de quinasa Src humana recombinante. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzima acoplada fueron fosfoenolpiruvato 2.5 mM, NADH 200 μM , 30 $\mu\text{g/ml}$ quinasa piruvato y 10 $\mu\text{g/ml}$ lactato dehidrogenasa.

25 En un ensayo típico, todos los componentes de reacción con la excepción de ATP se pre-mezclaron y se dividieron en alícuotas en los pozos de la placa del ensayo. Los inhibidores disueltos en DMSO se adicionaron a los pozos para dar una concentración final de 2.5% en DMSO. La placa del ensayo se incubó a 30°C por 10 minutos antes de iniciar la reacción con 100 μM ATP. El cambio de absorbancia a 340 nm con el tiempo, el índice de reacción, se monitoreó en un lector de placa de dispositivos moleculares. Los datos del índice como función de la concentración del inhibidor se ajustaron al modelo cinético de inhibición competitivo para conseguir el K_i para el compuesto.

30 Los siguientes compuestos proporcionaron un K_i de menos de 0.1 micromolar en el ensayo de inhibición de Src: IIIa-1, IIIa-2, IIIa-3, IIIa-4, IIIa-5, IIIa-6, IIIa-7, IIIa-8, IIIB-28, y Va-1. Los números del compuesto corresponden a los números de los compuestos en las Tablas 1-7.

Ejemplo 12

35 Los compuestos se evaluaron como inhibidores de quinasa Lck humana utilizando un ensayo basado en la radioactividad o un ensayo espectrofotométrico.

Ensayo A de Inhibición de Lck: Ensayo basado en la Radioactividad

40 Los compuestos se analizaron como inhibidores de la quinasa Lck de timo de los bovino integral (de Upstate Biotechnology, cat. no. 14-106) expresado y purificado de células baculo viral. La actividad de la quinasa Lck se monitoreó siguiendo la incorporación de ^{33}P de la ATP en la tirosina de un sustrato polímero poly Glu-Tyr al azar de composición, Glu: Tyr = 4:1 (Sigma, cat. no. P-0275). Las siguientes fueron las concentraciones finales de los componentes del ensayo: HEPES 0.025 M, pH 7.6, MgCl_2 10 mM, DTT 2 mM, 0.25 mg/ml de BSA, ATP 10 μM (1-2 μCi ^{33}P -ATP por reacción), 5 mg/ml de poly Glu-Tyr, y 1-2 unidades de quinasa Src humana recombinante. En un ensayo típico, todos los componentes de reacción con la excepción de la ATP se pre-mezclaron y se dividieron en alícuotas en los pozos de la placa del ensayo. Los inhibidores disueltos en DMSO se adicionaron a los pozos para dar un concentración final de 2.5% en DMSO. La placa del ensayo se incubó a 30°C por 10 minutos antes de iniciar la reacción con ^{33}P -ATP. Después de 20 min de reacción, las reacciones se apagaron con 150 μl de ácido tricloroacético (TCA) al 10% que contiene Na_3PO_4 20 mM. Las muestras apagadas luego se transfirieron a una placa para filtración de 96-pozos (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, cat no. 7700-3310) instalada en un manifold a vacío con placa de filtración. Las placas de filtración se lavaron cuatro veces con TCA al 10% que contiene Na_3PO_4 20 mM y luego 4 veces con metanol. Luego se adicionaron 200 μl de fluido de centelleo a cada pozo. Las placas se sellaron y la cantidad de radioactividad asociada con los filtros se cuantificó en un contador de centelleo TopCount. La radioactividad incorporada se registró como una función de la concentración del inhibidor. Los datos se ajustaron a un modelo cinético de inhibición competitiva para conseguir el K_i para el compuesto.

Ensayo B de inhibición de la Lck: Ensayo Espectrofotométrico

60 La ADP generada de la ATP por la fosforilación de la quinasa Lck-catalizada humana recombinante del sustrato poly Glu- Tyr se cuantificó utilizando un ensayo de enzima acoplado (Fox *et al* (1998) *Protein Sci* 7, 2249). En este ensayo una molécula de NADH se oxida al NAD para cada molécula de ADP producida en la reacción de quinasa. La desaparición del NADH se puede seguir convenientemente a 340 nm.

65 Las siguientes fueron las concentraciones finales de los componentes del ensayo: HEPES 0.025 M, pH 7.6, MgCl_2 10 mM, DTT 2 mM, 5 mg/ml de poly Glu-Tyr, y 50 nM de quinasa Lck humana recombinante. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzima acoplada fueron fosfoenolpiruvato 2.5 mM, NADH 200 μM , 30 mg/ml de piruvato quinasa y 10 mg/ml de lactato dehidrogenasa.

ES 2 271 283 T3

En un ensayo típico, todos los componentes de reacción con la excepción de la ATP se pre-mezclaron y se dividieron en alícuotas en los pozos de la placa del ensayo. Los inhibidores disueltos en DMSO se adicionaron a los pozos para dar una concentración final de 2.5% en DMSO. La placa del ensayo se incubó a 30°C por 10 minutos antes de iniciar la reacción con 150 μM de ATP. El cambio de absorbancia a 340 nm con tiempo, el índice de la reacción, se monitoreó en un lector de placa con dispositivos moleculares. Los datos del índice como una función de la concentración del inhibidor se ajustaron al modelo cinético de inhibición competitiva para conseguir el K_i para el compuesto.

La Tabla 10 muestra los resultados de la actividad de los compuestos seleccionados de esta invención en el ensayo de inhibición del Lck. Los números del compuesto corresponden a los números del compuesto en las Tablas 1-7. Los compuestos que tienen un K_i menor de 0.1 micromolar (μM) son evaluados "A", los compuestos que tienen un K_i entre 0.1 y 1 μM se evalúan "B" y los compuestos que tienen un K_i mayor de 1 μM se evalúan "C".

TABLA 10

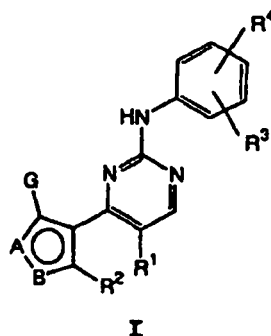
Actividad de Lck de los Compuestos Seleccionados

No.	Actividad	No.	Actividad	No.	Actividad
IIIa-1	A	IIIa-2	A	IIIa-3	A
IIIa-4	A	IIIa-5	A	IIIa-6	A
IIIa-7	A	IIIa-8	A	IIIa-9	A
IIIa-10	A	IIIa-11	A	IIIa-12	A
IIIa-13	A	IIIa-14	A	IIIa-15	A
IIIa-16	A	IIIa-17	A	IIIa-18	A
IIIa-19	A	IIIa-20	A	IIIa-21	A
IIIa-22	A	IIIa-23	A	IIIa-24	A
IIIa-25	A	IIIa-26	A	IIIa-27	A
IIIa-28	C	IIIa-29	A	IIIa-30	C
IIIa-31	A	-	-	-	-
IIIb-24	C	IIIb-25	C	IIIb-26	C
IIIb-27	B	IIIb-28	A	IIIb-29	A
Va-1	A	-	-	-	-

Mientras que hemos descrito un número de modalidades de esta invención, es evidente que nuestros ejemplos básicos se pueden alterar para proporcionar otras modalidades que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Por consiguiente, será apreciado que el alcance de esta invención debe ser definido por las reivindicaciones anexas mejor que por las modalidades específicas que han sido representadas a manera de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5

10

15

20 o una sal no-tóxica de estos farmacéuticamente aceptable, en donde:

A-B es N-O u O-N;

R¹ se selecciona de un halógeno, NO₂, T_yR, o TCN;

25

cada T independientemente se selecciona de una cadena alquilideno C₁-C₆, en donde:

una unidad de metileno de T opcionalmente se reemplaza por O, NR, NRC(O), C(O) NR, NRC(O) NR, C(O), C(O) CH₂C(O), C(O) C(O), C(O) O, OC(O), NRSO₂, S, SO, SO₂NR, o SO₂;

30

y es uno;

cada R independientemente se selecciona de un hidrógeno o un grupo alifático C₁-C₆, o: dos R en el mismo nitrógeno se soportan junto con el nitrógeno para formar un anillo de 3-7 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos, además del nitrógeno ligado a este, independientemente seleccionado del nitrógeno, oxígeno, o del azufre;

35

R² es R o Ar¹;

G se selecciona del X_mR o X_mAr¹;

40

cada m independientemente se selecciona del cero o uno;

X se selecciona del O, S, SO, SO₂, NH, C(O), C(O) NH, NHC(O), NHC(O)NH, SO₂NH, NHSO₂, o NHSO₂NH; cada Ar¹ independientemente se selecciona de un anillo seleccionado de un anillo monocíclico de 5-7 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados del nitrógeno, oxígeno, o del azufre, o un anillo bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o del azufre;

45

R³ se selecciona del ZQ_nR⁵ o ZQ_nR⁷, en donde ZQ_nR⁷ no es hidrógeno;

Q es una cadena alquilideno C₁-C₆ en donde:

una o dos unidades de metileno no-adyacentes de Q son opcionalmente e independientemente reemplazadas por O, NR, NRC(O), C(O) NR, C(O), S, SO, SO₂, o SO₂NR; a condición de que dicha unidad de metileno opcionalmente reemplazada de Q sea una unidad de metileno no-adyacente a R⁷;

55

cada n independientemente se selecciona de cero o uno;

Z se selecciona de un enlace de valencia, O, S, SO, SO₂, NH, C(O), C(O) NH, NHC(O), SO₂NH, o NHSO₂;

60

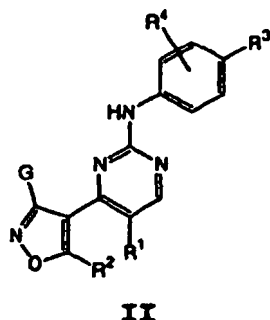
R⁴ se selecciona de R, halógeno, NO₂, CN, OR, SR, N(R)₂, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, NRCO₂R, C(O)R, CO₂R, OC(O)R, C(O)N(R)₂, OC(O)N(R)₂, SOR, SO₂R, SO₂N(R)₂, NRSO₂R, NRSO₂N(R)₂, C(O)C(O)R, o C(O)CH₂C(O)R;

65

R⁵ es Ar¹, en donde R⁵ es opcionalmente sustituido con hasta tres R⁶;

ES 2 271 283 T3

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto tiene la fórmula II:



o una sal no-tóxica de estos farmacéuticamente aceptable.

20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde:

R^3 es ZQ_nR^5 ;

25 Z es un enlace de valencia, O, NH, o NHC(O); y

R^5 es un anillo de 5-6 miembros saturado o aril que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados del nitrógeno, oxígeno, o del azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R^6 .

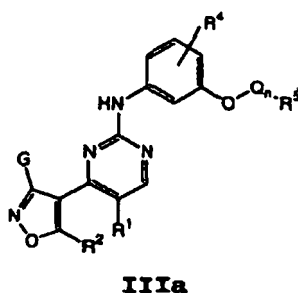
30 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde:

R^3 es ZQ_nR^7 ;

Z es un enlace de valencia, O, NH, o NHC(O); y

35 R^7 se selecciona de OR, N(R)₂, OC(O)R, CO₂R, C(O)N(R)₂, NRC(O)OR, o NRC(O)R.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto tiene la fórmula IIIa:



o una sal no-tóxica de estos farmacéuticamente aceptable.

55 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:

n es uno;

60 Q es una cadena alquilideno C₁₋₆ en donde una o dos unidades de metileno no-adyacentes de Q son opcionalmente e independientemente reemplazadas por O, NR, S, o C(O); y

R^5 es un anillo de 5-6 miembros saturado o aril que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados del nitrógeno, oxígeno, o del azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R^6 .

65

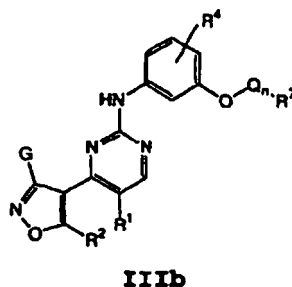
ES 2 271 283 T3

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto tiene la fórmula IIIb:

5

10

15



o una sal no-tóxica de estos farmacéuticamente aceptable.

20

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

n es uno;

25

Q es una cadena alquilideno C₁₋₆ en donde una o dos unidades de metileno no-adyacentes de Q son opcionalmente e independientemente reemplazadas por O, NR, S, o C(O); y

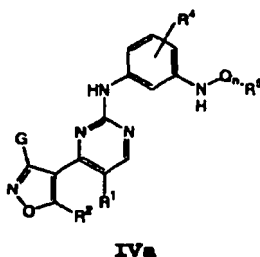
R⁷ se selecciona de OR, N(R)₂, OC(O)R, CO₂R, C(O)N(R)₂, NRC(O)OR, o NRC(O)R.

30

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto tiene la fórmula IVa:

35

40



o una sal no-tóxica de estos farmacéuticamente aceptable.

45

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:

n es uno;

50

Q es una cadena alquilideno C₁₋₆ en donde una o dos unidades de metileno no-adyacentes de Q son opcionalmente e independientemente reemplazadas por O, NR, S, o C(O); y

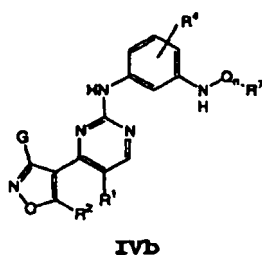
R⁵ es un anillo de 5-6 miembros saturado o aril que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados del nitrógeno, oxígeno, o del azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R₆.

55

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula IVb:

60

65



o una sal no-tóxica de estos farmacéuticamente aceptable.

ES 2 271 283 T3

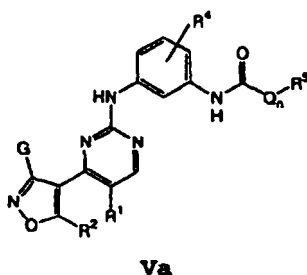
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde:

n es uno;

5 Q es una cadena alquilideno C_{1-6} en donde una o dos unidades de metileno no-adyacentes de Q son opcionalmente e independientemente reemplazadas por O, NR, S, o C(O); y

R^7 se selecciona de OR, N(R)₂, OC(O)R, CO₂R, C(O)N(R)₂, NRC(O)OR, o NRC(O)R.

10 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto tiene la fórmula Va:



25 o una sal no-tóxica de estos farmacéuticamente aceptable.

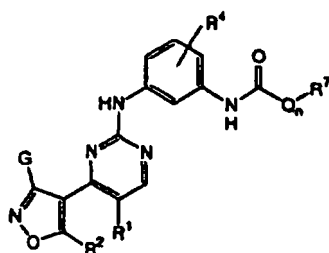
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde:

n es uno;

30 Q es una cadena alquilideno C_{1-6} en donde una o dos unidades de metileno no-adyacentes de Q son opcionalmente e independientemente reemplazadas por O, NR, S, o C(O); y

35 R^5 es un anillo de 5-6 miembros saturado o aril que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados del nitrógeno, oxígeno, o del azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R^6 .

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto tiene la fórmula Vb:



o una sal no-tóxica de estos farmacéuticamente aceptable.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde:

n es uno;

60 Q es una cadena alquilideno C_{1-6} en donde una o dos unidades de metileno no-adyacentes de Q son opcionalmente e independientemente reemplazadas por O, NR, S, o C(O); y

R^7 se selecciona de OR, N(R)₂, OC(O)R, CO₂R, C(O)N(R)₂, NRC(O)OR, o NRC(O)R.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15, o 17, en donde:

65 G es X_mR o X_mAr^1 ;

cada m es independientemente cero o uno;

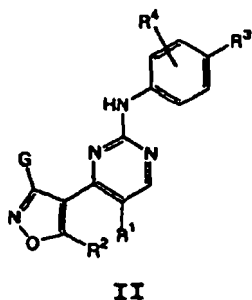
cada X independientemente se selecciona de O, S, o NH;

R es un alifático C₁₋₄; y

5 Ar¹ es un anillo opcionalmente sustituido de 5-6 miembros saturado o aril que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados del nitrógeno, oxígeno, o del azufre.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de los compuestos de la siguiente Tabla 1:

10



15

20

25

TABLA 1

Compuestos de Fórmula II

30

35

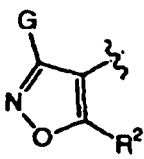
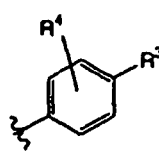
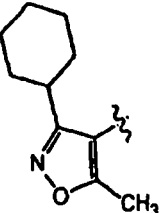
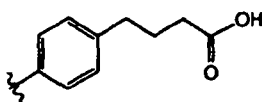
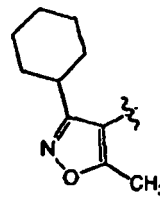
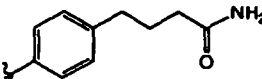
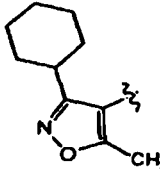
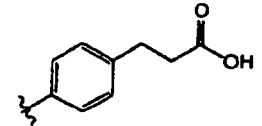
40

45

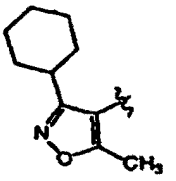
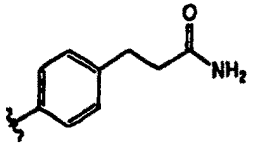
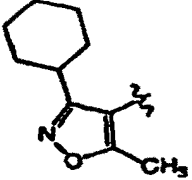
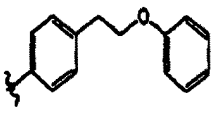
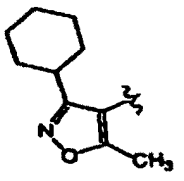
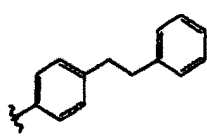
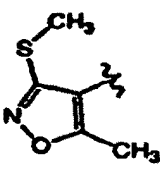
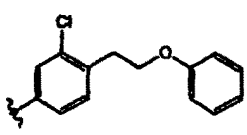
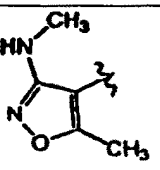
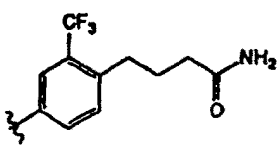
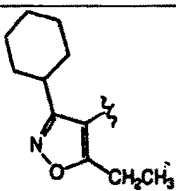
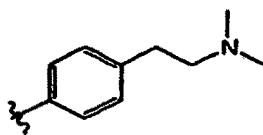
50

55

60

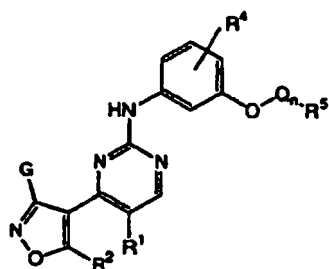
No.	R ¹		
II-1	CH ₃		
II-2	CH ₃		
II-3	CH ₃		

65

5	II-4	CH ₃		
10	II-5	CH ₃		
15	II-6	CH ₂ CN		
20	II-7	COOH		
25	II-9	CH ₂ CH ₃		
30	II-10	C(O)NH ₂		

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de los compuestos de la siguiente Tabla 2:

50



55

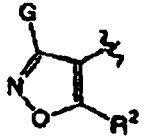
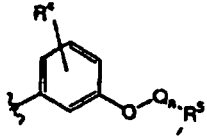
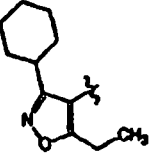
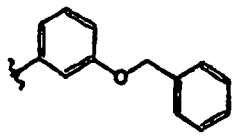
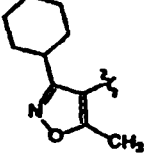
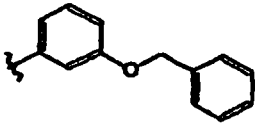
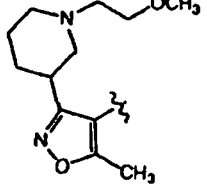
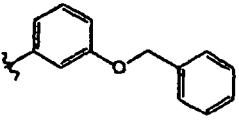
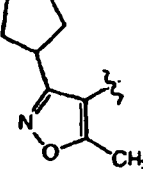
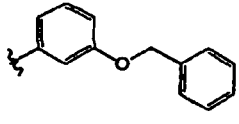
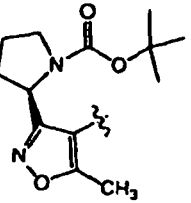
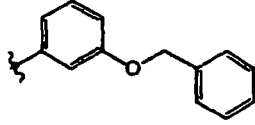
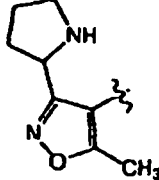
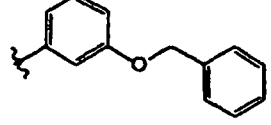

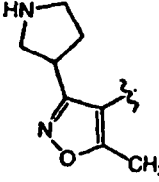
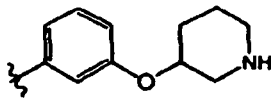
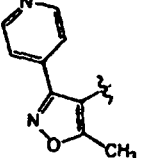
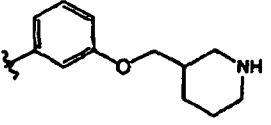
60

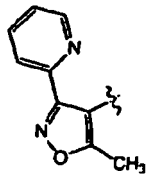
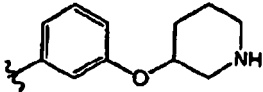
IIIa

65

TABLA 2

Compuestos de Fórmula IIIa

No.	R ¹		
IIIa-32	CH ₃		
IIIa-33	CN		
IIIa-36	CH ₃		
IIIa-37	CH ₃		
IIIa-38	CH ₃		
IIIa-39	CH ₃		
IIIa-40			
IIIa-41	OH		

IIIa-42	CH ₃		
---------	-----------------	---	---

5

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de los compuestos de la siguiente Tabla 3:

10

15

20

25

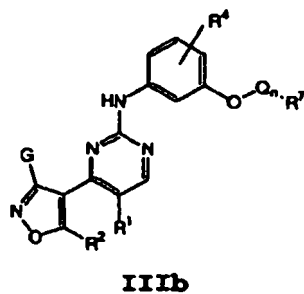


TABLA 3

Compuestos de Fórmula IIIb

30

35

40

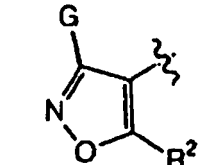
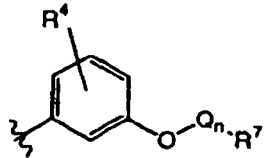
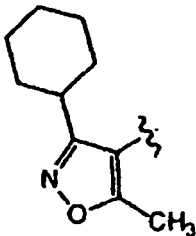
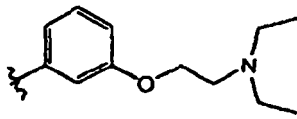
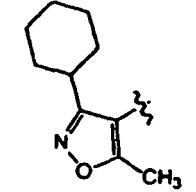
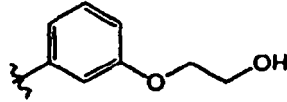
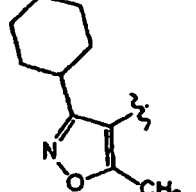
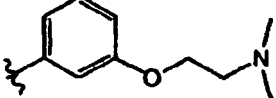
45

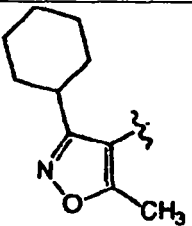
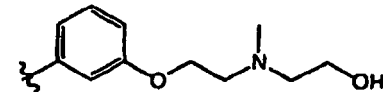
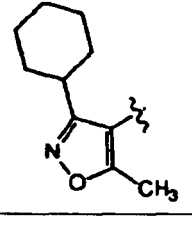
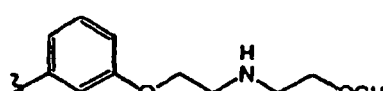
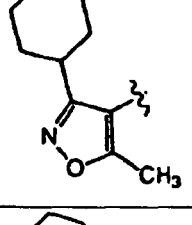
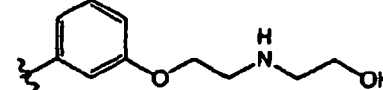
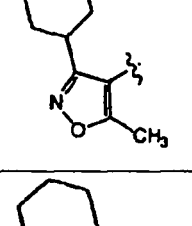
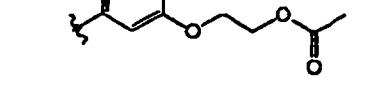
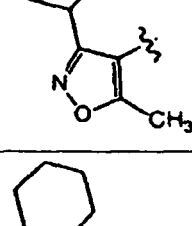
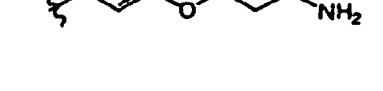
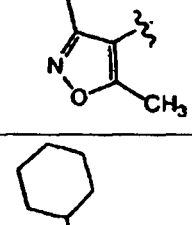

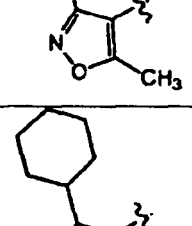
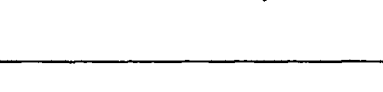
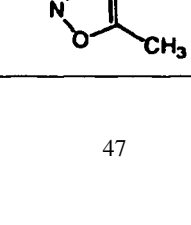

50

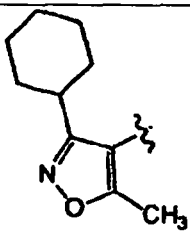
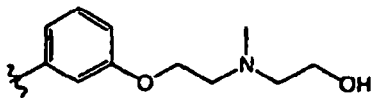
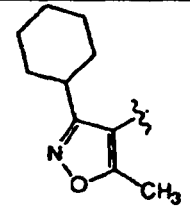
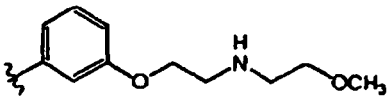
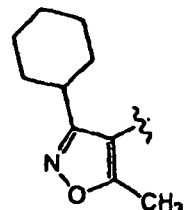
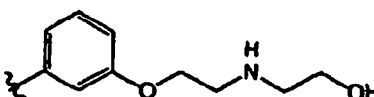
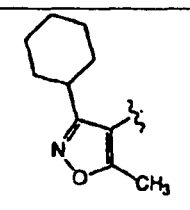
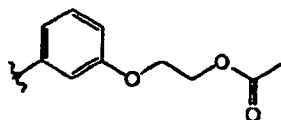
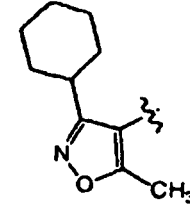
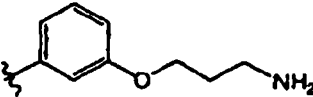
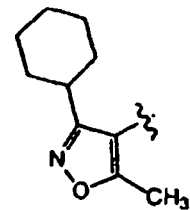
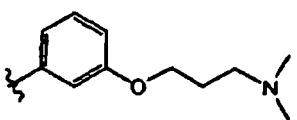
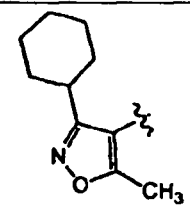
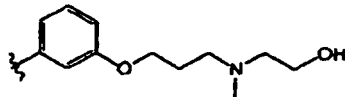
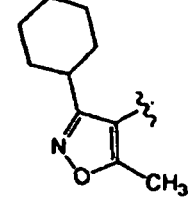
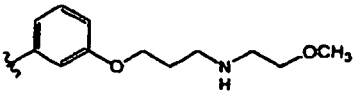
55

60

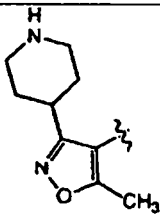
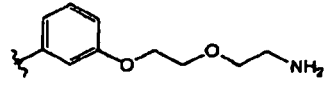
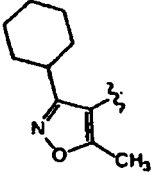
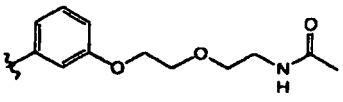
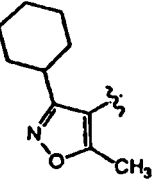
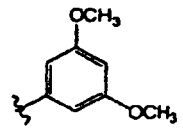
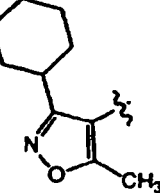
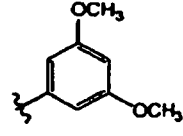
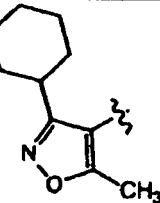
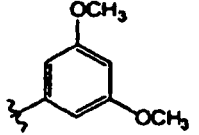
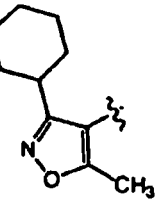
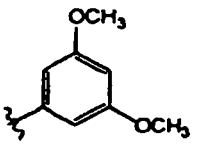
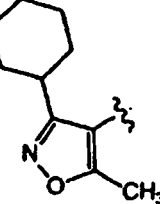
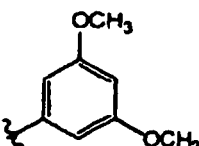
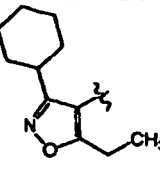
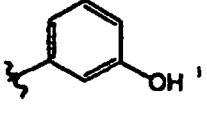
65

No.	R ¹		
IIIb-1	CH ₃		
IIIb-2	CH ₃		
IIIb-3	CH ₂ CH ₃		

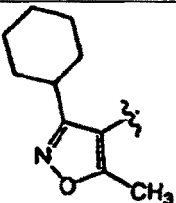
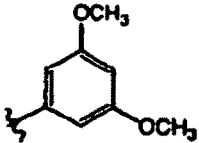
5	IIIb-4	CH ₂ OH		
10	IIIb-5	CH ₃		
15	IIIb-6	CH ₂ CN		
20	IIIb-7	CH ₂ OH		
25	IIIb-8	CH ₃		
30	IIIb-9	CH ₃		
35	IIIb-10	CH ₂ OH		
40	IIIb-11	CH ₃		
45				
50				
55				
60				
65				

5	IIIb-4	CH ₂ OH		
10	IIIb-5	CH ₃		
15	IIIb-6	CH ₂ CN		
20	IIIb-7	CH ₂ OH		
25	IIIb-8	CH ₃		
30	IIIb-9	CH ₃		
35	IIIb-10	CH ₂ OH		
40	IIIb-11	CH ₃		
45				
50				
55				
60				
65				

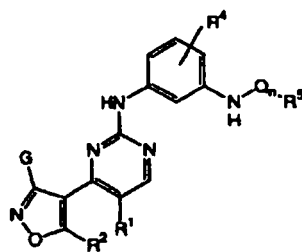
5	IIIb-12	CH ₂ CH ₃		
10	IIIb-13	CH ₃		
15	IIIb-14	CH ₃		
20	IIIb-15	CH ₃		
25	IIIb-16	CH ₃		
30	IIIb-17	CH ₃		
35	IIIb-18	CH ₂ OH		
40	IIIb-19	CH ₂ OH		
45	IIIb-20	CH ₂ OH		
50				
55				
60				
65				

5	IIIb-21	CH ₂ OH		
10	IIIb-22	CH ₃		
15	IIIb-23	CO ₂ CH ₃		
20	IIIb-24	CO ₂ H		
25	IIIb-25	CH ₂ OH		
30	IIIb-26	C(O)NH ₂		
35	IIIb-27	CN		
40	IIIb-28	CH ₃		

65

<p>5</p> <p>IIIb-29</p>	<p>$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$</p>		
--------------------------------	---	---	---

10 22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de los compuestos de la siguiente Tabla 4:

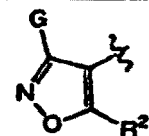
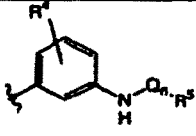
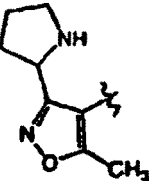
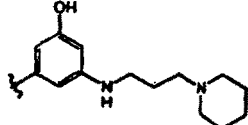
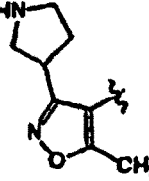
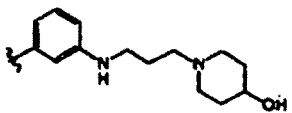
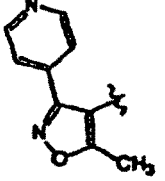
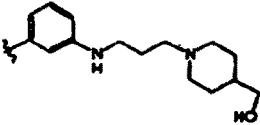
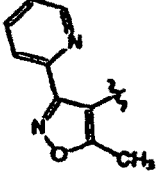
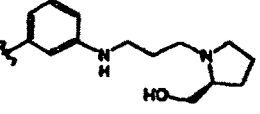


IVa

TABLA 4

Compuestos de Fórmula IVa

30

No.	R^1		
Iva-5	CH_3		
Iva-6	CH_3		
IVa-7	CH_3		
IVa-8	CH_3		

35

40

45

50

55

60

65

5	IVa-13	CH ₃		
10	IVa-14	CH ₃		
20	IVa-15	CH ₃		
30	IVa-16	CH ₃		

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de los compuestos siguientes de la Tabla 5:

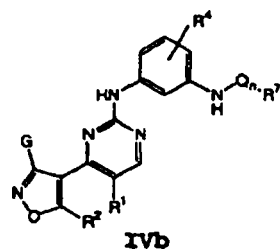
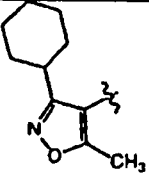
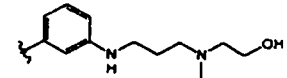
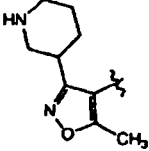
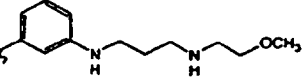
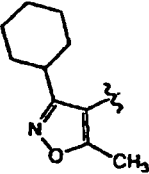
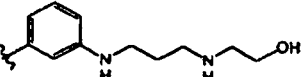
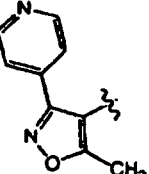
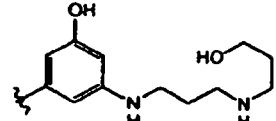
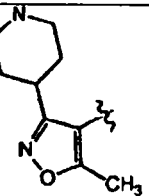
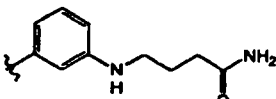
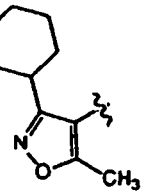
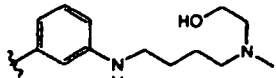

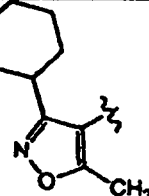
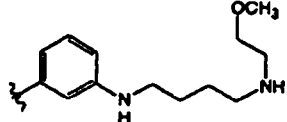
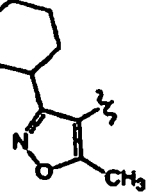
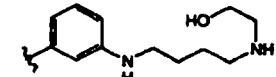


TABLA 5

Compuestos de Fórmula IVb

55	No.	R¹		
65	IVb-1	CH ₃		

5	IVb-2	CH ₂ CH ₃		
10	IVb-3	CH ₃		
15	IVb-4	CH ₂ OH		
20	IVb-5	OH		
25	IVb-6	CH ₂ CH ₃		
30	IVb-7	CH ₂ CN		
35	IVb-8			
40	IVb-9	NH ₂		
45				
50				
55				
60				

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de los siguientes compuestos de la Tabla 6:

65

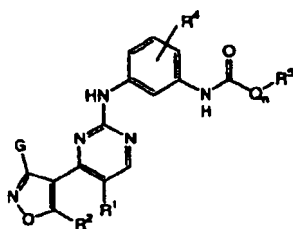
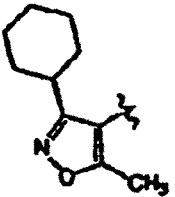
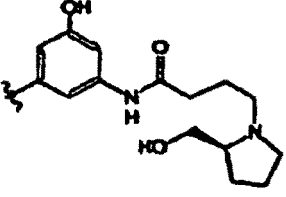


TABLA 6

Compuestos de Fórmula Va

No.	R ¹		
Va-4	CH ₃		
Va-7	CH ₂ CH ₃		
Va-8	CH ₂ CN		
Va-9	CH ₂ OH		
Va-13	CH ₃		
Va-14	OH		

<p>Va-16</p>	<p>NH₂</p>		
--------------	-----------------------	---	---

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de los siguientes compuestos de la Tabla 7:

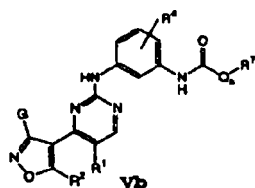
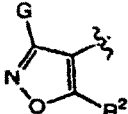
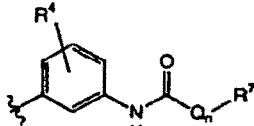
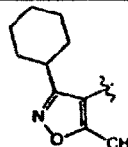
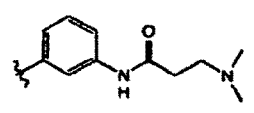
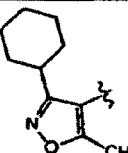
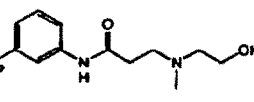
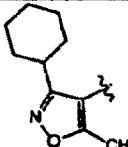
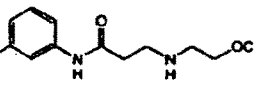
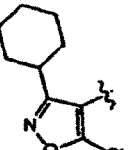
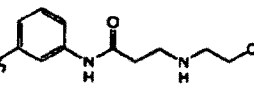
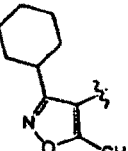
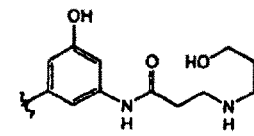
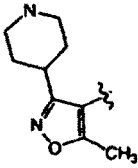
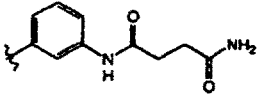
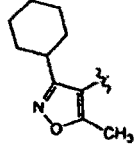
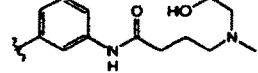
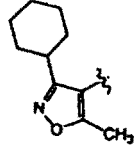
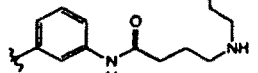
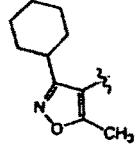
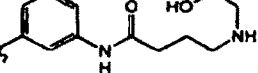
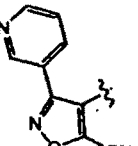
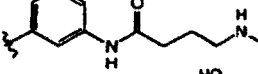
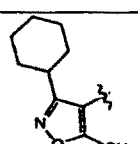
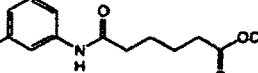
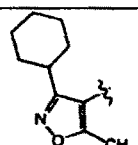
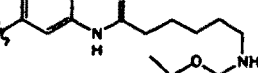
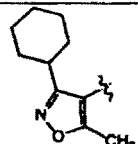
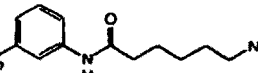
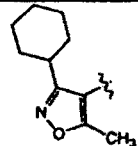
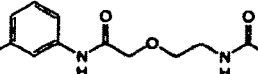
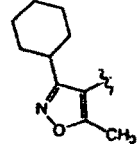
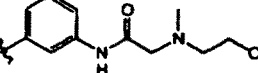


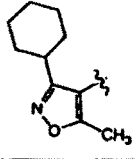
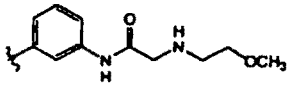
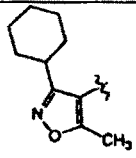
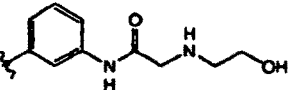
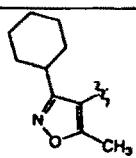
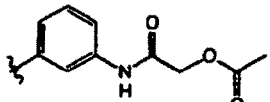
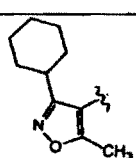
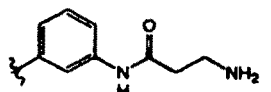
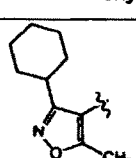
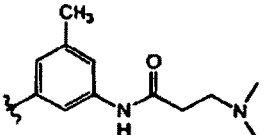
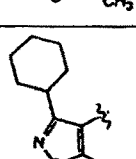
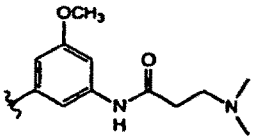
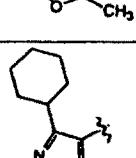
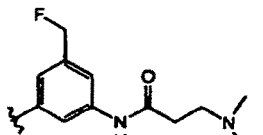
TABLA 7
Compuestos de Fórmula Vb

No.	R ¹		
Vb-1	CH ₃		
Vb-2	CH ₂ CH ₃		
Vb-3	CH ₃		
Vb-4	CH ₂ OH		
Vb-5	OH		

ES 2 271 283 T3

5	Vb-6	CH ₂ CH ₃		
10	Vb-7	CH ₂ CN		
15	Vb-8	CH ₂ OH		
20	Vb-9	NH ₂		
25	Vb-10	CH ₂ CN		
30	Vb-11	CH ₂ OH		
35	Vb-12	NH ₂		
40	Vb-13	CH ₂ OH		
45	Vb-14	CH ₃		
50	Vb-15	CH ₂ CH ₃		

65

5	Vb-16	CH ₃		
10	Vb-17	CH ₂ OH		
15	Vb-18	OCH ₃		
20	Vb-19	CH ₂ OCH ₃		
25	Vb-20	CH ₃		
30	Vb-21	CH ₂ CH ₃		
35	Vb-22	CH ₂ OH		

26. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en una cantidad para inhibir de manera detectable la actividad de la proteína quinasa Src o Lck, y un excipiente, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

27. La composición de acuerdo con la reivindicación 26, que comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional seleccionado a partir de un agente quimioterapéutico o anti-proliferativo, para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, un tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, un agente para el tratamiento de Esclerosis Múltiple (MS), un tratamiento para el asma, un agente anti-inflamatorio, un agente inmunomodulatorio o inmunosupresivo, un factor neurotrófico, un agente para el tratamiento de enfermedad cardiovascular, un agente para el tratamiento de enfermedad del hígado, un agente para el tratamiento de un desorden de la sangre, o un agente para el tratamiento de un desorden de inmunodeficiencia.

28. Un método de la inhibición actividad de la quinasa Src o Lck en una muestra biológica, que comprende la etapa del contacto de dicha muestra biológica con:

a) una composición de acuerdo con la reivindicación 26; o

b) un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

29. a) Una composición de acuerdo con la reivindicación 26; o

ES 2 271 283 T3

b) un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para el uso en el tratamiento o la reducción de la severidad de una enfermedad o condición mediada por Src o Lck.

5 30. Una composición de acuerdo con la reivindicación 26, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para el uso en el tratamiento o la reducción de la severidad de una enfermedad o condición mediada por Src o Lck, en donde dicha enfermedad mediada por Src se selecciona de la hipercalcemia, reestenosis, osteoporosis, osteoartritis, tratamiento sintomático de metástasis ósea, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, psoriasis, lupus, síndrome del injerto contra el hospedador, enfermedad de hipersensibilidad mediada por células T, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, desorden pulmonar obstructivo
10 crónico, dermatitis por contacto, cáncer, enfermedad de Paget, asma, lesión isquémica o de reperfusión, enfermedad alérgica, dermatitis atópica, o rinitis alérgica.

15 31. Una composición de acuerdo con la reivindicación 26, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para el uso en el tratamiento o la reducción de la severidad de una enfermedad o condición mediada por Src o Lck, en donde dicha enfermedad mediada por Lck se selecciona de una enfermedad autoinmune, alergias, artritis reumatoide, o leucemia.

20 32. Una composición de acuerdo con la reivindicación 26, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para el uso en el tratamiento o la reducción de la severidad de una enfermedad o condición mediada por Src o Lck, que comprende un agente terapéutico adicional seleccionado de un agente quimioterapéutico o anti-proliferativo, un tratamiento para la Enfermedad de Alzheimer, un tratamiento para la Enfermedad de Parkinson, un agente para tratar la Esclerosis Múltiple (MS), un tratamiento para el asma, un agente anti-inflamatorio, un agente inmunomodulatorio o inmunosupresivo, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para el tratamiento de una enfermedad del hígado, un agente para tratar un desorden de la sangre, o un
25 agente para tratar un desorden de inmunodeficiencia.

33. Una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y un excipiente apropiado para recubrir dicho dispositivo implantable.

30 34. Un dispositivo implantable revestido con una composición de acuerdo con la reivindicación 33.

35

40

45

50

55

60

65