



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 095**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01271061 .2**

86 Fecha de presentación : **19.12.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1345922**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2003**

54

Título: **Compuestos de pirazol útiles como inhibidores de la proteína quinasa.**

30

Prioridad: **21.12.2000 US 257887 P**
27.04.2001 US 286949 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73

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

72

Inventor/es: **Bebbington, David y**
Charrier, Jean-Damien

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 266 095 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazol útiles como inhibidores de la proteína quinasa.

5 **Campo de la invención**

La presente invención está en el campo de la medicina química y se relaciona con los compuestos que son inhibidores de la proteína quinasa, las composiciones que contienen tales compuestos y los métodos empleados. Más particularmente, esta invención se relaciona con los compuestos que son inhibidores de la proteína quinasa Aurora-2. La invención también se relaciona con los métodos del tratamiento de enfermedades asociadas con proteínas quinasas, especialmente enfermedades asociadas con Aurora-2, tales como el cáncer.

Antecedentes de la invención

15 La investigación de nuevos agentes terapéuticos ha sido en gran medida ayudada en los años recientes por el mejor entendimiento de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades blanco. Una clase importante de enzimas que ha sido el sujeto de estudios extensivos es la proteína quinasa.

20 Las proteínas quinasas median la transducción señal intracelular. Hacen esto efectuando una transferencia fosforil de un nucleosido trifosfato a un aceptador de la proteína que se involucra en un camino señalado. Hay un número de quinasas y caminos a través de los cuales los estímulos extracelulares y otros causan, que una variedad de respuestas celulares ocurran dentro de la célula. Ejemplos de tales estímulos incluyen señales de estrés ambiental y químico (por ejemplo, choque osmótico, choque de calor, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana, H₂O₂), citoquinas (por ejemplo, interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)), y los factores de crecimiento (por ejemplo, factor de estimulación-colonia-macrófago granulocito (GM-CSF), y factor de crecimiento de fibroblasto (FGF)). Un estímulo extracelular puede efectuar una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de la síntesis de proteínas y regulación del ciclo celular.

30 Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos mediados por proteína quinasa. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer o enfermedades hormona-relacionadas. Por consiguiente, ha habido un esfuerzo sustancial en medicina química para encontrar los inhibidores de proteína quinasa, que son efectivos como agentes terapéuticos.

35 La Aurora-2 es una proteína quinasa serina/treonina que ha sido implicada en el cáncer humano, tal como tumores de colon, de seno y otros tumores sólidos. Esta quinasa se considera por estar involucrada en los eventos de fosforilación de la proteína que regulan el ciclo celular. Específicamente, Aurora-2 puede jugar un papel en el control de la segregación correcta de los cromosomas durante la mitosis. La mala regulación del ciclo celular puede liderar una proliferación celular y otras anomalías. En tejido de cáncer de colon humano, la proteína Aurora-2 se ha encontrado por estar sobre-expresada. Ver Bischoff *et al.*, EMBO J., 1998, 17, 3052-3065; Schumacher *et al.*, J. Cell Biol., 1998, 143, 1635-1646; Kimura *et al.*, J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766-13771.

45 La Glicógeno sintetasa quinasa-3 (GSK-3) es una proteína quinasa serina/treonina que contiene las isoformas α y β que son cada una codificada por distintos genes [Coghlan *et al.*, Chemistry & Biology, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508-514 (2000)]. GSK-3 ha sido implicada en varias enfermedades incluyendo diabetes, Enfermedad de Alzheimer, desórdenes CNS tal como desorden maníaco depresivo y enfermedades neurodegenerativas, and hipertrofia cardiomiocito [WO 99/65897; WO 00/38675; and Haq *et al.*, J. Cell Biol. (2000) 151, 117]. Estas enfermedades pueden ser causadas por, o resultar en, la operación anormal de ciertas células que señalan caminos en los cuales la GSK-3 juega un papel. La GSK-3 se ha encontrado para fosforilar y modular la actividad de un número de proteínas reguladoras. Estas proteínas incluyen glicógeno sintetasa que el índice que limita la enzima necesaria para la síntesis del glicógeno, la proteína Tau asociada al microtubulo, El factor de transcripción de genes β -catenina, el factor de iniciación de la traducción eIF2B, así como la ATP-citrato liasa, axina, choque de calor factor-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB, y CEPB α . Esta diversas proteínas blanco implican la GSK-3 en muchos aspectos de metabolismo, proliferación, diferenciación y desarrollo celular.

55 En un camino mediado por la GSK-3 que es relevante para el tratamiento de diabetes tipo II, diabetes, lidera la señalización insulínica para el consumo de la glucosa celular y la síntesis del glicógeno. A lo largo de este camino, la GSK-3 es un regulador negativo de la señal insulínica. Normalmente la presencia de insulina causa inhibición de la fosforilación mediada de GSK-3 y desactivación de glicógeno sintetasa. La inhibición de GSK-3 lidera el incremento de la síntesis del glicógeno y el consumo de glucosa [Klein *et al.*, PNAS, 93, 8455-9 (1996); Cross *et al.*, Biochem. J., 303, 21-26 (1994); Cohen, Biochem. Soc. Trans., 21, 555-567 (1993); Massillon *et al.*, Biochem J. 299, 123-128 (1994)]. Sin embargo, en un paciente diabético donde la respuesta de insulina se deteriora, la síntesis del glicógeno y el consumo de glucosa fallan para incrementar a pesar de la presencia de los niveles de insulina en sangre relativamente altos. Esto conduce a niveles de glucosa en sangre altos anormalmente con efectos de largo plazo y agudos que pueden finalmente resultar en enfermedad cardiovascular, falla renal y ceguera. En tales pacientes, la inhibición insulínica normal de las fallas GSK-3 puede ocurrir. También se ha reportado que en pacientes con diabetes tipo II, la GSK-3

es sobre-expresada [WO 00/38675]. Inhibidores terapéuticos de GSK-3 por consiguiente se consideran por ser útiles para el tratamiento de pacientes diabéticos que sufren de una respuesta a la insulina deteriorada.

La actividad de la GSK-3 también se ha asociado con la enfermedad de Alzheimer. Esta enfermedad se caracteriza por el conocido péptido β -amiloideo y la formación de marañas neurofibrilares intracelulares. Las marañas neurofibrilares contienen Proteína Tau hiperfosforiladas donde Tau es fosforilada en sitios anormales. La GSK-3 se ha mostrado para fosforilar estos sitios anormales en modelos de células y animales. Adicionalmente, la inhibición de GSK-3 ha sido mostrada para prevenir la hiperfosforilación de Tau en células [Lovestone *et al.*, *Current Biology* **4**, 1077-86 (1994); Brownlee *et al.*, *Neuroreport* **8**, 3251-55 (1997)]. Por consiguiente, se cree que la actividad de GSK-3 puede promover la generación de las marañas neurofibrilares intracelulares y la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Otro sustrato de GSK-3 es la β -catenina que se degrada después de la fosforilación por GSK-3. Niveles reducidos de β -catenina se han reportado en pacientes esquizofrénicos y también han sido asociados con otras enfermedades relacionadas con el incremento en muerte de célula neuronal [Zhong *et al.*, *Nature*, **395**, 698-702 (1998); Takashima *et al.*, *PNAS*, **90**, 7789-93 (1993); Pei *et al.*, *J. Neuropathol. Exp.*, **56**, 70-78 (1997)].

Como un resultado de la importancia biológica de la GSK-3, existe un interés actual en los inhibidores de GSK-3 efectivos terapéuticamente. Pequeñas moléculas que inhiben la GSK-3 han sido reportados recientemente [WO 99/65897 (Chiron) y WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

Para muchas de las enfermedades antes mencionadas, asociadas con la actividad de GSK-3 anormal, otras proteínas quinasas también han sido focalizadas para el tratamiento de las mismas enfermedades. Sin embargo, varias proteínas quinasas frecuentemente actúan a través de diferentes caminos biológicos. Por ejemplo, ciertos derivados de quinazolina han sido reportados recientemente como inhibidores de quinasa p38 (WO 00/12497 to Scios). Los compuestos se reportan por ser útiles para las condiciones del tratamiento caracterizado por el incremento de la actividad de la p38- α y/o incremento de la actividad de TGF- β . Mientras que la actividad de la p38 se ha implicado en una amplia variedad de enfermedades, incluyendo diabetes, la quinasa p38 no se reporta por ser un constituyente de un camino de señalización de la insulina que regula la síntesis del glicógeno o el consumo de glucosa. Por consiguiente, diferente la GSK-3, no se esperaría que la inhibición de la p38 incrementara la síntesis del glicógeno y/o el consumo de glucosa.

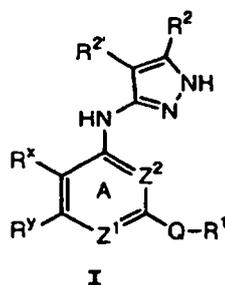
WO 00/39101 se relaciona con el uso y la preparación de derivados de pirimidina que posee actividad inhibidora del ciclo de la célula, para producir un efecto anti-cáncer en animales de sangre caliente.

WO 00/21955 revela el uso y la preparación de derivados de quinazolina, que produce un efecto anti-angiogénico y/o reducción de permeabilidad vascular en animales de sangre caliente.

Hay una continua necesidad para encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. Las proteínas quinasas Aurora-2 y GSK-3 son especialmente atractivos blancos para el descubrimiento de nuevos terapéuticos debido a sus papeles importantes en el cáncer y la diabetes, respectivamente.

Descripción de la invención

Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención y las composiciones farmacéuticas de estos son efectivos como inhibidores de proteína quinasa, particularmente como inhibidores de Aurora-2. Estos compuestos son comprendidos por la fórmula general I y se definen más restrictivamente en las reivindicaciones:



o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, en donde:

Z^1 es un nitrógeno o C-R⁸ y Z^2 es un nitrógeno o CH, en donde al menos uno de Z^1 y Z^2 es nitrógeno;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T-R³ o L-Z-R³ o R^x y R^y están soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de un oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido

ES 2 266 095 T3

por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R⁴;

Q es seleccionado de -N(R⁴)-, -O-, -S-, -C(R⁶)₂-, 1,2-ciclopropanodiiil, 1,2-ciclobutanodiiil, o 1,3-ciclobutanodiiil;

R¹ es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado del anillo aril, heteroaril, heterocicliil o carbocicliil, dicho anillo heteroaril o heterocicliil que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados del nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por -R⁴;

T es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno C₁₋₄, en donde cuando Q es -C(R⁶)₂-, una unidad de metileno de dicho alquilideno C₁₋₄ es opcionalmente reemplazado por -O-, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, o -NHCO₂-;

Z es una cadena de alquilideno C₁₋₄;

L es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

R² y R^{2'} son independientemente seleccionados de -R, -T-W-R⁶, o R² y R^{2'} se soportan juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene de 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de un nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, o -V-R⁶, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por R⁴;

R³ es seleccionado de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁷)₂;

cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido, seleccionado de alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, un anillo heteroaril que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterocicliil que tiene 5-10 átomos de anillo;

cada R⁴ es independientemente seleccionado de -R⁷, -COR⁷, -CO² (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂R⁷;

cada R⁵ es independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂;

V es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, o -CON(R⁶)-;

cada R⁶ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ en el mismo átomo de nitrógeno pueden estar soportados junto al átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocicliil o heteroaril de 5-6 miembros;

cada R^{6'} es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄, o dos R^{6'} en el mismo átomo de carbono se soportan juntos para formar un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

cada R⁷ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R⁷ en el mismo nitrógeno se soportan juntos con el nitrógeno para formar un anillo heterocicliil o heteroaril de 5-8 miembros; y

ES 2 266 095 T3

R⁸ es seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂.

5

Según se utiliza en esta, las siguientes definiciones se emplearan a menos que se indique de otra manera. La frase “opcionalmente sustituido” se utiliza intercambiamente con la frase “sustituido o no sustituido” o con el término “(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.

10

El término “alifático” según se utiliza en esta significa hidrocarburos C₁-C₁₂ cadena lineal, ramificada o cíclica que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación pero que no es aromático. Por ejemplo, grupos alifáticos apropiados incluyen grupos sustituidos o no sustituidos lineal, ramificado, o cíclico alquilo, alquenil, alquiniil e híbridos de estos, tal como (cicloalquilo) alquilo, (cicloalquenil) alquilo o (cicloalquilo) alquenil. Los términos “alquilo”, “alcoxi”, “hidroxialquilo”, “alcoxialquilo”, y “alcoxicarbonoil”, utilizados solos o como parte de una fracción grande incluye cadenas lineales o ramificadas que contienen uno a doce átomos de carbono. Los términos “alquenil” y “alquiniil” utilizados solos o como parte de una fracción grande incluirían ambas cadenas lineales o ramificadas que contienen dos a doce átomos de carbono. El término “cicloalquilo” utilizado solo o como parte de una fracción grande incluiría hidrocarburos C₃-C₁₂ cíclicos que están completamente saturados.

20

Los términos “haloalquilo”, “haloalquenil” y “haloalcoxi” significan alquilo, alquenil o alcoxi, según el caso pueden ser, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. El término “halógeno” significa F, Cl, Br, o I.

25

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. Según un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolil), NH (como en pirrolidinil) o NR⁺ (como en el N-sustituido pirrolidinil).

30

Los términos “carbociclo”, “carbocicliil”, “carbociclo”, o “carbocíclico” según se utilizan en esta significan un sistema de anillo alifático que tiene de tres a catorce miembros. Los términos “carbociclo”, “carbocicliil”, “carbociclo”, o “carbocíclico” tanto saturado como parcialmente insaturado, también se refiere como anillos que están opcionalmente sustituidos. Los términos “carbociclo”, “carbocicliil”, “carbociclo”, o “carbocíclico” también incluye anillos alifáticos que están fundido a uno o más anillos aromáticos o no-aromáticos, tal como en un decahidronaftil o tetrahidronaftil, donde el radical o punto de adherencia esta sobre el anillo alifático.

35

El término “aril” utilizado solo o como parte de una fracción grande como en un “aralquilo”, “aralcoxi”, o “ariloxialquilo”, se refiere a grupos de anillos aromáticos que tienen de cinco a catorce miembros, tal como fenil, bencil, fenetil, 1-naftil, 2-naftil, 1-antracil y 2-antracil. El término “aril” también se refiere a anillos que son opcionalmente sustituidos. El término “aril” puede ser utilizado intercambiamente con el término “anillo aril”. El “aril” también incluye sistemas de anillo aromáticos policíclicos fundidos en los cuales un anillo aromático está fundido a uno o más anillos. Ejemplos incluyen 1-naftil, 2-naftil, 1-antracil y 2-antracil. También incluidos dentro del alcance del término “aril”, según se empleo en esta, está un grupo en el cual un anillo aromático está fundido a uno o más anillos no-aromáticos, tal como en un indanil, fenantridinil, o tetrahidronaftil, donde el radical o punto de adherencia esta sobre el anillo aromático.

45

El término “heterociclo”, “heterocicliil”, o “heterocíclico” como se utiliza en esta incluye sistemas de anillos no-aromáticos que tienen de cinco a catorce miembros, de preferencia cinco a diez, en los cuales uno o más carbonos del anillo, preferiblemente uno a cuatro, son cada uno reemplazado por un heteroátomo tal como N, O, o S. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-benzimidazol-2-uno, (1-sustituido)-2-oxo-benzimidazol-3-il, 2-tetrahidrofuranil, 3-tetrahidrofuranil, 2-tetrahidropiraniil, 3-tetrahidropiraniil, 4-tetrahidropiraniil, [1,3]-dioxalanil, [1,3]-dioxanil, 2-tetrahidrotiofenil, 3-tetrahidrotiofenil, 2-morfolinil, 3-morfolinil, 4-morfolinil, 2-tiomorfolinil, 3-tiomorfolinil, 4-tiomorfolinil, 1-pirrolidinil, 2-pirrolidinil, 3-pirrolidinil, 1-piperazinil, 2-piperazinil, 1-piperidinil, 2-piperidinil, 3-piperidinil, 4-piperidinil, 4-tiazolidinil, diazolonil, N-sustituido diazolonil, 1-ftalimidinil, benzoxanil, benzopirrolidinil, benzopiperidinil, benzoxolanil, benzotiolanil, y benzotianil. También incluidos dentro del alcance del término “heterocicliil” o “heterocíclico”, como se utiliza en esta, es un grupo en el cual una anillo no-aromático que contiene heteroátomo se funde a uno o más anillos aromáticos o no-aromáticos, tal como en un indolinil, cromanil, fenantridinil, o tetrahidroquinolinil, donde el radical o punto de adherencia esta sobre el anillo no-aromático que contiene heteroátomo. El término “heterociclo”, “heterocicliil”, o “heterocíclico” tanto saturado como parcialmente insaturado, también se refiere a los anillos que son opcionalmente sustituidos.

60

El término “heteroaril”, utilizado solo o como parte de una fracción grande como en “heteroaralquilo” o “heteroarilalcoxi”, se refiere a grupos aromáticos heteroanillo que tienen de cinco a catorce miembros. Ejemplos de anillos heteroaril incluyen 2-furanil, 3-furanil, 3-furazanil, N-imidazolil, 2-imidazolil, 4-imidazolil, 5-imidazolil, 3-isoxazolil, 4-isoxazolil, 5-isoxazolil, 2-oxadiazolil, 5-oxadiazolil, 2-oxazolil, 4-oxazolil, 5-oxazolil, 1-pirrolil, 2-pirrolil, 3-pirrolil, 1-pirazolil, 2-pirazolil, 3-pirazolil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2-pirimidil, 4-pirimidil, 5-pirimidil, 3-piridazinil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, 5-tetrazolil, 2-triazolil, 5-triazolil, 2-tienil, 3-tienil, carbazolil, benzimidazolil, benzotienil, benzofuranil, indolil, quinolinil, benzotriazolil, benzotiazolil, benzoaxazolil, benzimidazolil, isoquinoli-

65

nil, indazolil, isoindolil, acridinil, o benzoisoxazolil. También incluido dentro del alcance del término “heteroaril”, según se utiliza en esta, es un grupo en el cual un anillo heteroátomo se funde a uno o más anillos aromáticos o no-aromáticos donde el radical o punto de adherencia está sobre el heteroanillo aromático. Ejemplos incluyen tetrahidroquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, y pirido [3,4-d] pirimidinil. El término “heteroaril” también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. El término “heteroaril” puede ser utilizado intercambiabilmente con el término “anillo heteroaril” o el término “heteroaromático”.

Un grupo aril (que incluye aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroaril (que incluye heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Ejemplos de apropiados sustituyentes en el átomo de carbono insaturado de un grupo aril, heteroaril, aralquilo, o heteroaralquilo incluyen un halógeno, $-R^{\circ}$, $-OR^{\circ}$, $-SR^{\circ}$, 1,2-metilenedioxi, 1,2-etilenedioxi, OH protegido (tal como aciloxi), fenil (Ph), sustituido Ph, $-O(Ph)$, sustituido $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, sustituido $-CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$, sustituido $-CH_2CH_2(Ph)$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$, $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$, $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$, $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$, $-C(O)C(O)R^{\circ}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$, $-CO_2R^{\circ}$, $-C(O)R^{\circ}$, $-C(O)N(R^{\circ})_2$, $-OC(O)N(R^{\circ})_2$, $-S(O)_2R^{\circ}$, $-SO_2N(R^{\circ})_2$, $-S(O)R^{\circ}$, $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$, $-C(=S)N(R^{\circ})_2$, $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^{\circ}$, $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^{\circ})(R^{\circ})$; en donde cada R° es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático sustituido o no sustituido, un heteroaril no sustituido o anillo heterocíclico, fenil (Ph), sustituido Ph, $-O(Ph)$, sustituido $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, o sustituido $-CH_2(Ph)$; y es 0-6; y V es un grupo conector. Ejemplos de sustituyentes sobre el grupo alifático o el anillo fenil de R° incluyen amino, alquiloamino, dialquilamino, aminocarbonoil, halógeno, alquilo, alquiloaminocarbonoil, dialquilaminocarbonoil, alquiloaminocarbonoiloxi, dialquilaminocarbonoiloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonoil, alquilocarbonoil, hidroxil, haloalcoxi, o haloalquilo.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no-aromático pueden contener uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes apropiados en el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no-aromático incluye aquellos listados arriba para el carbono insaturado de un grupo aril o heteroaril y los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=N-$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2$ (alquilo), $=NNHSO_2$ (alquilo), o $=NR^*$, donde cada R^* es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático no sustituido o un grupo alifático sustituido. Ejemplos de sustituyentes en el grupo alifático incluyen amino, alquiloamino, dialquilamino, aminocarbonoil, halógeno, alquilo, alquiloaminocarbonoil, dialquilaminocarbonoil, alquiloaminocarbonoiloxi, dialquilaminocarbonoiloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonoil, alquilocarbonoil, hidroxil, haloalcoxi, o haloalquilo.

Sustituyentes apropiados en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no-aromático incluye $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, y $-NR^+SO_2R^+$; en donde cada R^+ es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, fenil (Ph), sustituido Ph, $-O(Ph)$, sustituido $-O(Ph)$, $CH_2(Ph)$, sustituido $CH_2(Ph)$, o un heteroaril no sustituido o anillo heterocíclico. Ejemplos de sustituyentes en el grupo alifático o en el anillo fenil incluyen amino, alquiloamino, dialquilamino, aminocarbonoil, halógeno, alquilo, alquiloaminocarbonoil, dialquilaminocarbonoil, alquiloaminocarbonoiloxi, dialquilaminocarbonoiloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonoil, alquilocarbonoil, hidroxil, haloalcoxi, o haloalquilo.

El término “grupo conector” o “conector” significa una fracción orgánica que conecta dos partes de un compuesto. Los conectores están típicamente comprendidos en un átomo tal como oxígeno o azufre, una unidad tal como $-NH-$, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, o una cadena de átomos, tal como una cadena alquilideno. La masa molecular de un conector esta típicamente en el rango desde aproximadamente 14 a 200, preferiblemente en el rango de 14 a 96 con una longitud de hasta aproximadamente seis átomos. Ejemplos de conectores incluyen una cadena alquilideno C_{1-6} saturada o insaturada que es opcionalmente sustituida, y en donde uno o dos carbonos saturados de la cadena están opcionalmente reemplazados por $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-CONH-$, $-CONHNH-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NHCO_2-$, $-O-$, $-NHCONH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHNH-$, $-NHCO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-SO_2NH-$, o $-NHSO_2-$.

El término “cadena alquilideno” se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada opcionalmente sustituida, que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación. Los sustituyentes opcionales están descritos arriba para un grupo alifático.

Una combinación de sustituyentes o variables es permisible únicamente si tal combinación resulta en un compuesto factible químicamente o estable. Un compuesto estable o un compuesto factible químicamente es uno en el que la estructura química no se altera sustancialmente cuando se conserva a una temperatura de $40^{\circ}C$ o menos, en la ausencia de humedad u otras condiciones reactivas químicamente, por al menos una semana.

A menos que se indique de otra manera, las estructuras descritas en esta también se pensaban para incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; i.e., las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por consiguiente, isómeros de estereoquímicas únicas así como mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los compuestos de la presente están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique de otra manera, las estructuras descritas en esta también se entienden para incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono $^{13}C-$ o $^{14}C-$ enriquecido están dentro del alcance de esta invención.

ES 2 266 095 T3

Los compuestos de fórmula I o las sales de estos se pueden formular en composiciones. En una modalidad preferida, la composición es una composición farmacéutica. En una modalidad, la composición comprende una cantidad del inhibidor de proteína quinasa efectiva para inhibir una proteína quinasa, particularmente Aurora-2, en una muestra biológica o en un paciente. Los compuestos de esta invención y las composiciones farmacéuticas de estos, que comprenden una cantidad del inhibidor de proteína quinasa efectiva para el tratamiento o prevención de una condición mediada por Aurora-2 y un excipiente, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptable, puede ser formulado para la administración a un paciente.

Otro aspecto de esta invención relaciona a un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica de esta, para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por Aurora-2 con un inhibidor de Aurora-2.

Los términos “enfermedad mediada por Aurora-2” o “condición mediada por Aurora-2”, según se utiliza en esta, significa cualquier enfermedad u otra condición destructiva en las que Aurora se conoce por jugar un papel importante. Los términos “Enfermedad mediada por Aurora-2” o “Condición mediada por Aurora-2” también significan aquellas enfermedades o condiciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de Aurora-2. Tales condiciones incluyen, sin limitación, cáncer de colon, seno, estómago, y ovarios.

Otro aspecto de la invención se relaciona con la inhibición de la actividad de Aurora-2 en una muestra biológica, método que abarca el contacto de la muestra biológica con el inhibidor de Aurora-2 de la fórmula I, o una composición de estos.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto, para emplear en la inhibición de la actividad de Aurora-2 en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por GSK-3 con un inhibidor de GSK-3.

Los términos “enfermedad mediada por GSK-3” o “condición mediada por GSK-3”, según se utiliza en esta, significa cualquier enfermedad u otra condición destructiva o estado en la cual GSK-3 se conoce por jugar un papel. Tales enfermedades o condiciones incluyen, sin limitación, diabetes, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, demencia asociada con SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia cardiomiocito, reperfusión/isquemia, y alopecia.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el mejoramiento de la síntesis del glicógeno y/o disminución de los niveles de glucosa en sangre en un paciente. Este aspecto es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la producción de la Proteína Tau hiperfosforilada, la cual es útil en detener o desacelerar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la fosforilación de β -catenina, que es útil para el tratamiento de esquizofrenia.

Otro aspecto de la invención se relaciona con la inhibición de la actividad de GSK-3 en una muestra biológica, método que comprende el contacto de la muestra biológica con un inhibidor de GSK-3 de fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto, para utilizar en la inhibición de la actividad de GSK-3 en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por CDK-2 con un inhibidor de CDK-2.

Los términos “enfermedad mediada por CDK-2” o “condición mediada por CDK-2”, según se utiliza en esta, significa cualquier enfermedad u otra condición destructiva en las que CDK-2 se conocen por jugar un papel. Los términos “enfermedad mediada por CDK-2” o “condición mediada por CDK-2” también significan aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas mediante el tratamiento con un inhibidor de CDK-2. Tales condiciones incluyen, sin limitación, cáncer, enfermedad de Alzheimer, reestenosis, angiogénesis, glomerulonefritis, citomegalovirus, VIH, herpes, psoriasis, aterosclerosis, alopecia, y enfermedades autoinmunes tal como artritis reumatoide. Ver Fischer, P.M. y Lane, D.P., *Current Medicinal Chemistry*, **7**, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. y Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, **9**, 1849 (2000); Fry, D.W. y Garrett, M.D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, **2**, 40-59 (2000).

Otro aspecto de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto, para utilizar en la inhibición de la actividad de CDK-2 en una muestra biológica o un paciente.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el tratamiento o prevención de unas enfermedades mediadas por ERK-2 con un inhibidor de ERK-2.

Los términos “enfermedad mediada por ERK” o “condición mediada por ERK”, según se utiliza en esta significa cualquier enfermedad u otra condición destructiva en la cual ERK se conoce por jugar un papel. Los términos “enfermedad mediada por ERK” o “condición mediada por ERK” también significan aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas mediante el tratamiento con un inhibidor de ERK-2. Tales condiciones incluyen, sin limitación, 5 cáncer, accidente cardiovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular que incluye cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis cística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunes, arteriosclerosis, reestenosis, psoriasis, desórdenes alérgicos que incluyen asma, inflamación, desórdenes neurológicos y enfermedades hormona-relacionada. El término “cáncer” incluye, pero no se limita a los siguientes cánceres: seno, ovario, cuello del útero, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de célula grande, carcinoma de célula pequeña, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroideo, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y pasajes biliares, carcinoma de riñón, desórdenes mieloides, desórdenes linfoides, cáncer de Hodgkin, células del cabello, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema 10 nervioso central, y leucemia. La proteína quinasa ERK-2 y su implicación en varias enfermedades ha sido descrita en [Bokemeyer *et al.* 1996, *Riñón Int.* **49**, 1187; Yerson *et al.*, 1990, *Nature* **343**, 651; Crews *et al.*, 1992, *Science* **258**, 478; Bjorbaek *et al.*, 1995, *J. Biol. Chem.* **270**, 18848; Rouse *et al.*, 1994, *Cell* **78**, 1027; Raingeaud *et al.*, 1996, *Mol. Cell Biol.* **16**, 1247; Raingeaud *et al.* 1996; Chen *et al.*, 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 10952; Oliver *et al.*, 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **210**, 162; Moodie *et al.*, 1993, *Science* **260**, 1658; Frey y Mulder, 1997, *Cancer Res.* **57**, 628; Sivaraman *et al.*, 1997, *J. Clin. Invest.* **99**, 1478; Whelchel *et al.*, 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **16**, 589].

Otro aspecto de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto, para utilizar en la inhibición de la actividad de ERK-2 en una muestra biológica o un paciente. 25

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el tratamiento o prevención de unas enfermedades mediadas por AKT con un inhibidor AKT.

Los términos “enfermedad mediada por AKT” o “condición mediada por AKT”, según se utiliza en esta, significa cualquier enfermedad u otra condición destructiva en la cual AKT se conoce por jugar un papel. Los términos “enfermedad mediada por AKT” o “condición mediada por AKT” también se entienden como aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas por el tratamiento con un inhibidor AKT. Enfermedades o condiciones mediadas por AKT incluyen, pero no limitan a, desórdenes proliferativos, cáncer, y desórdenes neurodegenerativos. La asociación de AKT, conocida también como proteína quinasa B, con varias enfermedades ha sido descrita en [Khwaja, A., *Nature*, pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y., *et al.*, *Oncogene*, **19** 2000; Kazuhiko, N., *et al.*, *The Journal of Neuroscience*, **20** 2000]. 30 35

Otro aspecto de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto, para utilizar en la inhibición de la actividad de AKT en una muestra biológica o un paciente.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por Src con un inhibidor Src. 40

Los términos “enfermedad mediada por Src” o “condición mediada por Src”, según se utiliza en esta significa cualquier enfermedad u otra condición destructiva en la cual Src se conoce por jugar un papel. Los términos “enfermedad mediada por Src” o “condición mediada por Src” también se entienden por aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas mediante el tratamiento con un inhibidor de Src. Tales condiciones incluyen, sin limitación, hipercalemia, osteoporosis, osteoartritis, cáncer, tratamiento sintomático de metástasis de hueso, y enfermedad de Paget. La proteína quinasa Src y su implicación en varias enfermedades ha sido descrita en [Soriano, *Cell*, **69**, 551 (1992); Soriano *et al.*, *Cell*, **64**, 693 (1991); Takayanagi, *J. Clin. Invest.*, **104**, 137 (1999); Boschelli, *Drugs of the Future* 2000, **25**(7), 717, (2000); Talamonti, *J. Clin. Invest.*, **91**, 53 (1993); Lutz, *Biochem. Biophys. Res.* **243**, 503 (1998); Rosen, *J. Biol. Chem.*, **261**, 13754 (1986); Bolen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 2251 (1987); Masaki, *Hepatology*, **27**, 1257 (1998); Biscardi, *Adv. El cáncer Res.*, **76**, 61 (1999); Lynch, *Leukemia*, **7**, 1416 (1993); Wiener, *Clin. El cáncer Res.*, **5**, 2164 (1999); Staley, *Cell Growth Diff.*, **8**, 269 (1997)]. 45 50

Otro aspecto de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto, para utilizar en la inhibición de la actividad de Src en una muestra biológica o un paciente. 55

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el tratamiento o prevención de unas enfermedades mediadas por Lck con un inhibidor de Lck. 60

Los términos “enfermedad mediada por Lck” o “condición mediada por Lck”, según se utiliza en esta, significan cualquier estado de enfermedad u otra condición destructiva en la cual Lck se conoce por jugar un papel. Los términos “enfermedad mediada por Lck” o “condición mediada por Lck” también significan aquellas enfermedades o condiciones que se alivian por tratamiento con un inhibidor de Lck. Las enfermedades o condiciones mediadas por Lck incluyen, pero no limitan a, enfermedades autoinmunes tal como rechazo a transplantes, alergias, artritis reumatoide, y leucemia. La asociación de Lck con varias enfermedades ha sido descrita en [Molina *et al.*, *Nature*, **357**, 161 (1992)]. 65

ES 2 266 095 T3

Otro aspecto de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto, para utilizar en la inhibición de la actividad de Lck en una muestra biológica o un paciente.

5 El término “excipiente, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere un excipiente, adyuvante, o vehículo no-tóxico que puede ser administrado a un paciente, junto con un compuesto de esta invención, y que no destruye la actividad farmacológica de estos.

El término “paciente” incluye sujetos humanos y veterinarios.

10 El término “muestra biológica”, según se utiliza en esta, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de estos; preparaciones de una enzima apropiada para un ensayo *in vitro*; material de biopsias obtenidas de un mamífero o extractos de estos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lagrimas, u otros fluidos corporales o extractos de estos.

15 Una cantidad efectiva para inhibir la proteína quinasa, por ejemplo, Aurora-2 y GSK-3, es una cantidad que causa inhibición medible de la actividad de la quinasa cuando se compara con la actividad de la enzima en la ausencia de un inhibidor. Cualquier método puede ser utilizado para determinar la inhibición, tal como, por ejemplo, las Pruebas Biológicas de los Ejemplos descritos abajo.

20 Excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en estas composiciones farmacéuticas generalmente conocidos en el oficio. Ellos incluyen, pero no limitan a, cambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tal como albúmina de suero humano, sustancias reguladoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicérido de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disodio, fosfato hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílica coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, glicol de 25 polietileno, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polioxipropileno-polietileno, polietilenglicol y lanolina.

30 Las composiciones de la presente invención pueden ser administradas vía oral, parenteral, por atomizador de inhalación, vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o vía un depósito implantado. El término “parenteral” según se utiliza en esta incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

35 Formas estériles inyectables de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden ser formuladas de acuerdo con técnicas conocidas en el oficio utilizando agentes dispersantes o de hidratación apropiados y agentes de suspensión. Las preparaciones inyectables estériles también pueden ser soluciones inyectables estériles o suspensiones en un diluyente o solvente aceptable parenteralmente no-tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables y los solventes que pueden ser empleados son agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, aceite fijo estéril convencionalmente se emplea como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo suave puede emplearse, lo que incluye mono- o di-glicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tal como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como son aceites naturales farmacéuticamente-aceptables, tal como 40 aceite de oliva o aceite de castor, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceites también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares, los cuales se utilizan normalmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptable que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros surfactantes utilizados comúnmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsificantes o mejoradores de biodisponibilidad, los cuales se utilizan normalmente en la fabricación de formas de dosificación líquidas o sólidas, u otras farmacéuticamente aceptables también pueden ser utilizados para los propósitos de formulación.

50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas en cualquier forma de dosificación aceptable vía oral que incluye, pero no limita a, cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de tabletas para uso oral, los excipientes normalmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se adicionan típicamente. Para la administración en una forma de cápsula, diluentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requiere suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agente de emulsificación y suspensión. Si se desea, ciertos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes también pueden ser adicionados.

60 Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse por la mezcla del agente con un excipiente no irritante apropiado el cual es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por consiguiente se funde en el recto para liberar el medicamento. Tales materiales incluyen mantequilla de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

65 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden ser administradas vía tópica, especialmente cuando el blanco del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, que incluye enfermedades de los ojos, la piel, o el tracto intestinal inferior. Formulaciones tópicas apropiadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

ES 2 266 095 T3

Aplicaciones tópicas para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación con supositorio rectal (ver arriba) o en una formulación de enema apropiada. También se pueden emplear parches transdérmicos tópicamente.

5 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas en un ungüento apropiado que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en uno o más excipientes. Excipientes para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no limitan a, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsificante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas en una crema o loción apropiadas que contienen los compuestos activos suspendidos o disueltos en uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Apropriados excipientes incluyen, 10 pero no limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ceras de cetil ésteres, alcohol cetearil, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

15 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas como suspensiones micronizadas en salina estéril isotónica, con pH ajustado, o, preferiblemente, como soluciones en salina estéril isotónica, con pH ajustado, ya sea con o sin un preservativo tal como cloruro de bencilalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas en un ungüento tal como petrolato.

20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden ser administradas por inhalación o aerosol nasal. Tales composiciones se preparan de acuerdo con las técnicas conocidas en el oficio de formulaciones farmacéuticas y pueden prepararse como soluciones en salina, empleando alcohol bencílico u otros preservativos apropiados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluoro carbonos, y/o otros agentes convencionales de solubilización o de dispersión.

25 Además de los compuestos de esta invención, derivados farmacéuticamente aceptables o pro medicamentos de los compuestos de esta invención también pueden ser empleados en las composiciones para tratar o prevenir las enfermedades o desórdenes identificados arriba.

30 Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de esta invención que, bajo la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibitoriamente activo o un residuo de estos. Particularmente sales favorecidas son aquellas que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado oralmente sea más fácilmente absorbido en la sangre) o que mejore la entrega del compuesto precursor a un compartimiento biológico (por ejemplo, el cerebro el sistema linfático) relativo a las especies madre.

35 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, sin limitación, sales metálicas.

40 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales de ácido apropiados incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, bensoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tal como oxálico, mientras, por si mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden 45 ser empleados en la preparación de sales, útiles como intermediarios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

50 Sales derivadas de bases apropiadas incluyen metal alcalino (por ejemplo, sodio y potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y sales de N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Esta invención también visualiza la cuaternización de cualquier grupo básico que contiene nitrógeno de los compuestos revelados en esta. Agua o aceite-soluble o productos dispersables pueden obtenerse por dicha quaternización.

55 La cantidad de inhibidor de la proteína quinasa que puede combinarse con los materiales excipientes produce una forma de dosificación sencilla variará dependiendo de los pacientes a tratar y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones serian formuladas así que una dosificación entre 0.01 - 100 mg/kg peso corporal/día del inhibidor se pueda administrar a un paciente que recibe estas composiciones.

60 Debe también ser entendido que una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, rata de excreción, combinación del medicamento, y el juicio del tratamiento físico y la severidad de la enfermedad particular para ser tratada. La cantidad del inhibidor también dependerá del compuesto particular en la composición.

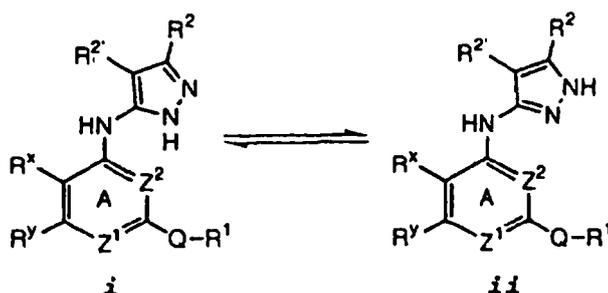
65 Dependiendo de la condición mediada por la proteína quinasa particular para ser tratada o prevenida, agentes terapéuticos adicionales son administrados normalmente para tratar o prevenir esa condición, puede ser administrada junto con los inhibidores de esta invención. Por ejemplo, en el tratamiento del cáncer otros agentes quimioterapéuticos u otros agentes anti-proliferativos pueden ser combinados con los presentes compuestos para tratar el cáncer. Estos

agentes incluyen, sin limitación, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracil, topotecan, taxol, interferones, y derivados de platino.

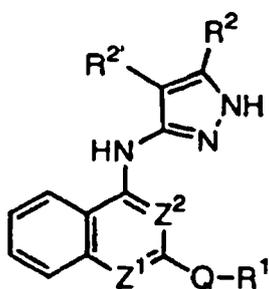
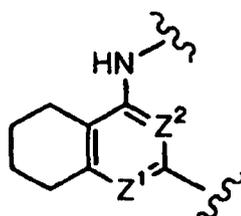
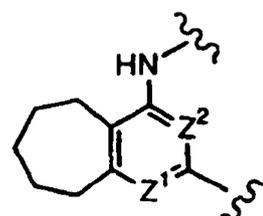
Otros ejemplos de agentes inhibidores de esta invención también pueden ser combinados con, incluyen, sin limitación, agentes para el tratamiento de diabetes tal como la insulina o los análogos de insulina, en forma inyectable o por inhalación, glitazonas, inhibidores de alfa glucosidasa, biguanidas, sensibilizador de insulina, y sulfonil ureas; agentes antiinflamatorios tal como corticosteroides, bloqueadores TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tal como ciclosporina, tacrolímús, rapamicina, micofenolato mofetil, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos tal como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de canal iónico, riluzol, y agentes anti-Parkinsonianos; agentes para el tratamiento de enfermedad cardiovascular tal como beta-bloqueadores, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores del canal de calcio, y statinas; agentes para el tratamiento de enfermedad del hígado tal como corticosteroides, colestiramina, interferones, y agentes anti-viral; agentes para el tratamiento de desórdenes en sangre tal como corticosteroides, agentes anti-leucémicos, y factores de crecimiento; y agentes para el tratamiento de desórdenes de inmunodeficiencia tal como gammaglobulina.

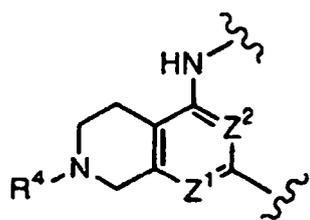
Aquellos agentes adicionales pueden ser administrados separadamente a partir de una composición que contiene inhibidor de la proteína quinasa, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Como alternativa, aquellos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclada junto con el inhibidor de la proteína quinasa de esta invención en una composición única.

Los compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas alternativas, como en tautómeros i y ii mostrados abajo. A menos que se indique de otra manera, la representación de cualquier tautómero se entiende para incluir el otro.

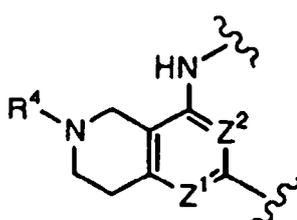


R^x y R^y pueden tomarse juntos para formar un anillo fundido, que proporciona un sistema de anillo bicíclico que contiene un Anillo A. Anillos preferidos R^x/R^y incluyen un anillo de 5-, 6-, o 7-miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-2 heteroátomos, en donde dicho anillo R^x/R^y es opcionalmente sustituido. Ejemplos de sistemas bicíclicos que contienen el Anillo A se muestran abajo por los compuestos I-A a través de I-BB, en donde Z^1 es nitrógeno o $C(R^8)$ y Z^2 es nitrógeno o $C(H)$.

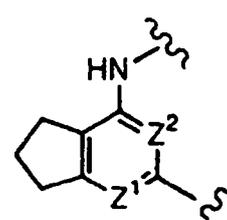
**I-A****I-B****I-C**



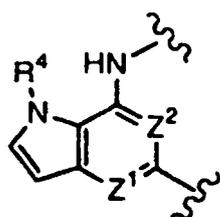
I-D



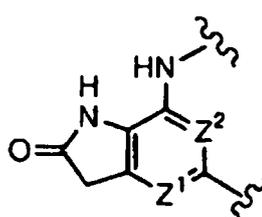
I-E



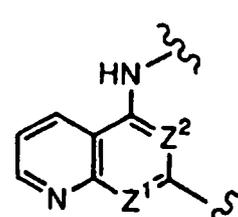
I-F



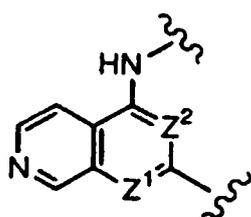
I-G



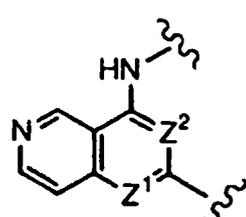
I-H



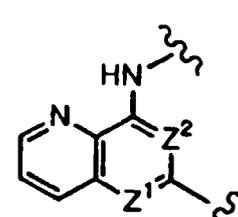
I-I



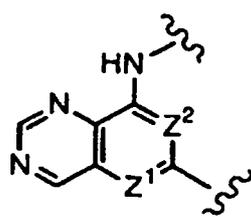
I-J



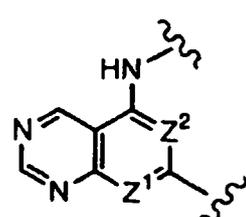
I-K



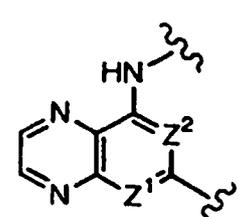
I-L



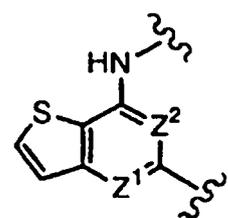
I-M



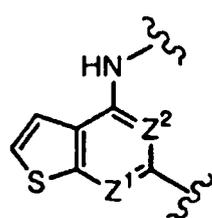
I-N



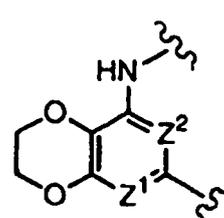
I-O



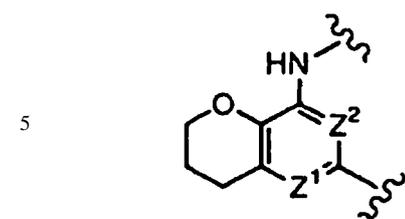
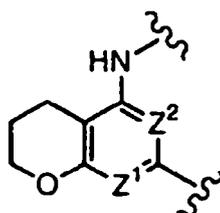
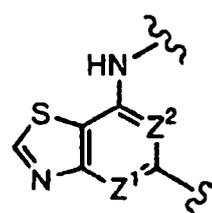
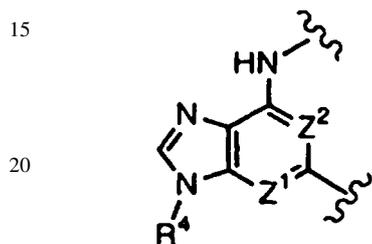
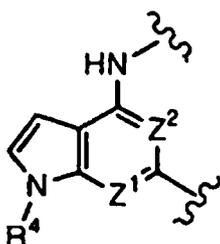
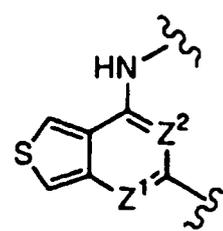
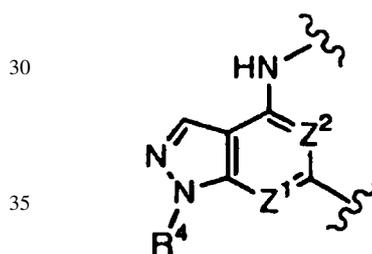
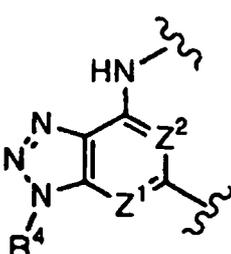
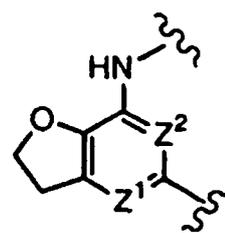
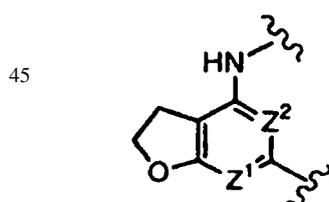
I-P



I-Q



I-R

**I-S****I-T****I-U****I-V****I-W****I-X****I-Y****I-Z****I-AA****I-BB**

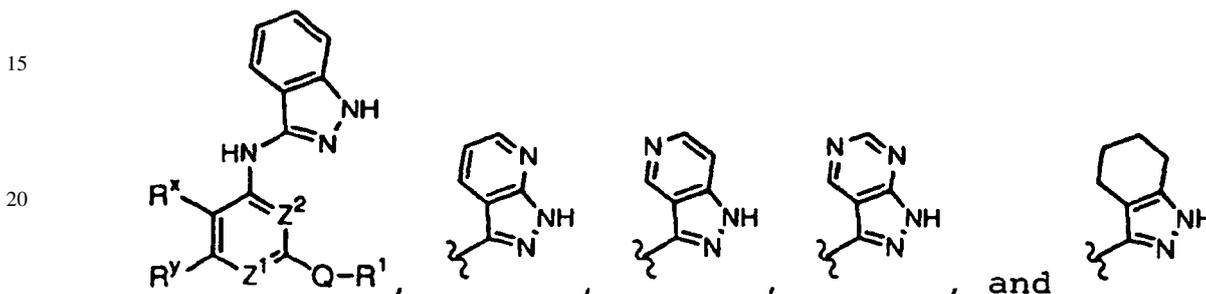
55 Sistemas de anillo A bicíclico preferidos incluyen I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-I, I-J, I-K, I-P, I-Q, I-V, y I-U, más preferiblemente I-A, I-B, I-D, I-E, I-J, I-P, y más preferiblemente I-A, I-B, I-D, I-E y I-J.

60 En el sistema de anillo A monocíclico, preferidos grupos R^x , cuando se presentan, incluyen hidrógeno, alquilo- o dialquilamino, acetamida, o un grupo Alifático C_{1-4} tal como metil, etil, ciclopropil, o isopropil. Preferidos grupos R^y , cuando se presentan, incluyen T- R^3 o L-Z- R^3 en donde T es un enlace de valencia o un metileno, L es -O-, -S-, -C(R^6)₂ O-, -CO- o -N(R^4)-, y R^3 es -R, -N(R^4)₂, o -OR. Preferidos grupos R^y incluyen anillos heteroaril o heterociclil de 5-6 miembros, tal como 2-piridil, 4-piridil, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, o piperazinil; alifático C_{1-6} , tal como metil, etil, ciclopropil, isopropil, o t-butil; alcoxilalquilamino tal como metoxietilamino; alcoxilalquil tal como metoximetil o metoxietil; alquilo- o dialquilamino tal como etilamino o dimetilamino; alquilo- o dialquilaminoalcoxi tal como dimetilaminopropiloxi; acetamido; y fenil opcionalmente sustituido tal como fenil o fenil halo-sustituido.

65 En el sistema de anillo A bicíclico, el anillo formado cuando R^x y R^y se soportan juntos puede ser sustituido o no sustituido. Sustituyentes apropiados incluyen -R, halo, -O(CH₂)₂₋₄-N(R^4)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R^4)-

(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂, en donde R y R⁴ son como se definieron arriba. Sustituyentes de anillo R^x/R^y preferidos incluyen -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂-N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ en donde R es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

R² y R^{2'} pueden ser soportados juntos para formar un anillo fundido, de esta manera proporciona un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirazol. Preferidos anillos fundidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6-miembros, en donde dicho anillo fundido es opcionalmente sustituido. Estos se ilustran en los compuestos siguientes de fórmula I que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:



Sustituyentes preferidos en el anillo fundido R²/R^{2'} incluyen uno o más de los siguientes: -halo, -N(R⁴)₂, alquilo -C₁₋₃, haloalquilo -C₁₋₃, -NO₂, -O(Alquilo C₁₋₃), -CO₂ (Alquilo C₁₋₃), -CN, -SO₂(alquilo C₁₋₃), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(alquilo C₁₋₃), -NHC(O) (alquilo C₁₋₃), -C(O)NH₂, y -CO(Alquilo C₁₋₃), en donde el (Alquilo C₁₋₃) es más preferiblemente metil.

Quando el sistema de anillo pirazol es monocíclico, grupos R² preferidos incluyen hidrógeno, alifático C₁₋₄, alcoxycarbonoil, fenil (no)sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonoil, mono- o dialquilaminocarbonoil, aminoalquilo, alquiloaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilaminocarbonoil, y (N-heterocicli)carbonoil. Ejemplos de tales sustituyentes R² preferidos incluyen metil, ciclopropil, etil, isopropil, propil, t-butil, ciclopentil, fenil, CO₂H, CO₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CONHCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH=CH₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂Ph, CONH(ciclohexil), CON(Et)₂, CON(CH₃)CH₂Ph, CONH(n-C₃H₇), CON(Et)CH₂CH₂CH₃, CONHCH₂CH(CH₃)₂, CON(n-C₃H₇)₂, CO(3-metoximetilpirrolidina-1-il), CONH(3-tolil), CONH(4-tolil), CONHCH₃, CO(morfolina-1-il), CO(4-metilpiperazina-1-il), CONHCH₂CH₂OH, CONH₂, y CO(piperidina-1-il). Un grupo R^{2'} preferido es hidrógeno.

Una modalidad que no es un aspecto de esta invención, que es particularmente útil para el tratamiento de la enfermedad mediada por Aurora-2 se relaciona con compuestos de fórmula IIa:



o un derivado farmacéuticamente aceptable o promedicamento de estos, en donde:

R^x y R^y se soportan juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, TR³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R⁴;

R¹ es T-(Anillo D);

ES 2 266 095 T3

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de aril, heteroaril, heterociclil o carbociclil, dicho heteroaril o un anillo heterociclil que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por -R⁴;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C₁₋₄;

Z es una cadena alquilideno C₁₋₄;

L es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

R² y R^{2'} son independientemente seleccionados de -R, -T-W-R⁶, o R² y R^{2'} son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, o -V-R⁶, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por R⁴;

R³ es seleccionado de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂(alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁷)₂;

cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, un anillo heteroaril que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclil que tiene 5-10 átomos de anillo;

cada R⁴ es independientemente seleccionado de -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂R⁷;

cada R⁵ es independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂;

V es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)

W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, o -CON(R⁶)-;

cada R⁶ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno son soportados juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-6 miembros; y

cada R⁷ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R⁷ sobre el mismo nitrógeno son soportados juntos con el nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-8 miembros.

Anillos preferidos formados por R^x y R^y incluyen un anillo de 5-, 6-, o 7-miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-2 heteroátomos, en donde dicho anillo R^x/R^y es opcionalmente sustituido. Esto proporciona un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirimidina.

Otra modalidad que no es un aspecto de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula IIb:



o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, en donde;

R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, TR^3 , o $L-Z-R^3$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R^2 ;

R1 es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de aril, heteroaril, heterociclil o carbociclil, dicho heteroaril o un anillo heterociclil que tiene 1-4 heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por oxo, $T-R^5$, o $V-Z-R^5$, y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por $-R^4$;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C_{1-4} ;

Z es una cadena alquilideno C_{1-4} ;

L es $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)NR^6-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, o $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

R^2 y R^2' son independientemente seleccionados de $-R$, $-T-W-R^6$, o R^2 y R^2' son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene un anillo de 0-3 heteroátomos seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^2 y R^2' es independientemente sustituido por halo, oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, o $-V-R^6$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^2 y R^2' es independientemente sustituido por R^4 ;

R^3 es seleccionado de $-R$, $-halo$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (alifático C_{1-6}), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado alifático C_{1-6} , aril C_{6-10} , un anillo heteroaril que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclil que tiene 5-10 átomos de anillo;

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO^2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$;

cada R^5 es independientemente seleccionado de $-R$, halo, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO^2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$;

V es $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, o $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W es $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, o $-CON(R^6)-$;

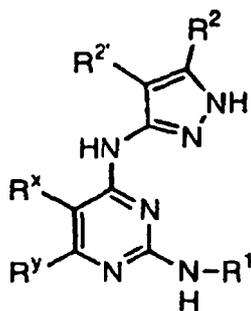
ES 2 266 095 T3

cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^6 sobre el mismo átomo de nitrógeno son soportados juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-6 miembros; y

5 cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^7 sobre el mismo nitrógeno son soportados juntos con el nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-8 miembros.

Otra modalidad que no es un aspecto de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula IIc:

10



15

20

IIc

25

o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, en donde;

30

R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado; anillo de 5-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, TR^3 , o $L-Z-R^3$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R^4 ;

35

R^1 es T-(Anillo D);

40

Anillo D es un anillo de 5-7 miembros monocíclico o anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de aril, heteroaril, heterociclil o carbociclil, dicho heteroaril o un anillo heterociclil que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionado a partir del nitrógeno, oxígeno o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por oxo, $T-R^3$, o $V-Z-R^5$, y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por $-R^4$;

45

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C_{1-4} ;

50

Z es una cadena alquilideno C_{1-4} ;

55

L es $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-CR^6=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, o $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

60

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de $-R$, $-T-W-R^6$ o R^2 y $R^{2'}$ son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^2 y $R^{2'}$ es independientemente sustituido por halo, oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, o $-V-R^6$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es independientemente sustituido por R^4 ;

65

R^3 es seleccionado de $-R$, $-halo$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (alifático C_{1-6}), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , aril C_{6-10} , un anillo heteroaril que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclil que tiene 5-10 átomos de anillo;

65

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$;

ES 2 266 095 T3

cada R^5 es independientemente seleccionado de $-R$, halo, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$;

V es $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, o $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W es $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, o $-CON(R^6)-$;

cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^6 sobre el mismo átomo de nitrógeno son soportados juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-6 miembros; y

cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos R^7 sobre el mismo nitrógeno son soportados juntos con el nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-8 miembros.

Otra modalidad que es particularmente útil para el tratamiento de una enfermedad mediada por Aurora-2 se relaciona con los compuestos de fórmula IId:



o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, en donde;

Q' es seleccionado de $-C(R^6)_2-$, 1,2-ciclopropanodiil, 1,2-ciclobutanodiil, o 1,3-ciclobutanodiil;

R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, TR^3 , o $L-ZR^3$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R^4 ;

R^1 es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de aril, heteroaril, heterociclil o carbociclil, dicho heteroaril o un anillo heterociclil que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionado a partir del nitrógeno, oxígeno o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por oxo, $T-R^5$, o $V-ZR^5$, y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por $-R^4$;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C_{1-4} , en donde cuando Q' es $-C(R^6)_2-$ un grupo metileno de dicha cadena alquilideno C_{1-4} es opcionalmente reemplazado por $-O-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)NH-$, o $-NHCO_2-$;

Z es una cadena alquilideno C_{1-4} ;

L es $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, o $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

ES 2 266 095 T3

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de -R, -T-W- R^6 , o R_2 y $R_{2'}$ son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^2 y $R^{2'}$ es independientemente sustituido por halo, oxo, -CN, -NO₂, - R^7 , o -V- R^6 , y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es independientemente sustituido por R^4 ;

R^3 es seleccionado de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R^4)₂, -CON(R^7)₂, -SO₂N(R^7)₂, -OC(=O)R, -N(R^7)COR, -N(R^7)CO₂ (alifático C₁₋₆), -N(R^4)N(R^4)₂, -C=NN(R^4)₂, -C=N-OR, -N(R^7)CON(R^7)₂, -N(R^7)SO₂N(R^7)₂, -N(R^4)SO₂R, o -OC(=O)N(R^7)₂;

cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, un anillo heteroaril que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclil que tiene 5-10 átomos de anillo;

cada R^4 es independientemente seleccionado de - R^7 , -COR⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R^7)₂, o -SO₂R⁷;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R^4)₂, -CON(R^4)₂, -SO₂N(R^4)₂, -OC(=O)R, -N(R^4)COR, -N(R^4)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R^4)N(R^4)₂, -C=NN(R^4)₂, -C=N-OR, -N(R^4)CON(R^4)₂, -N(R^4)SO₂N(R^4)₂, -N(R^4)SO₂R, o -OC(=O)N(R^4)₂;

V es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R^6)SO₂-, -SO₂N(R^6)-, -N(R^6)-, -CO-, -CO₂-, -N(R^6)CO-, -N(R^6)C(O)O-, -N(R^6)CON(R^6)-, -N(R^6)SO₂N(R^6)-, -N(R^6)N(R^6)-, -C(O)N(R^6)-, -OC(O)N(R^6)-, -C(R^6)₂O-, -C(R^6)₂S-, -C(R^6)₂SO-, -C(R^6)₂SO₂-, -C(R^6)₂SO₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)C(O)-, -C(R^6)₂N(R^6)C(O)O-, -C(R^6)=NN(R^6)-, -C(R^6)=N-O-, -C(R^6)₂N(R^6)N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)SO₂N(R^6)-, o -C(R^6)₂N(R^6)CON(R^6)-;

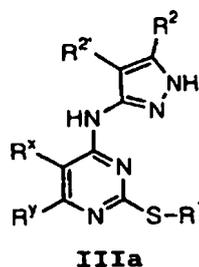
W es -C(R^6)₂O-, -C(R^6)₂S-, -C(R^6)₂SO-, -C(R^6)₂SO₂-, -C(R^6)₂SO₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)-, -CO-, -CO₂-, -C(R^6)OC(O)-, -C(R^6)OC(O)N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)CO-, -C(R^6)₂N(R^6)C(O)O-, -C(R^6)=NN(R^6)-, -C(R^6)=N-O-, -C(R^6)₂N(R^6)N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)SO₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)CON(R^6)-, o -CON(R^6)-;

cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R^6 , sobre el mismo átomo de nitrógeno son soportados juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-6 miembros;

cada $R^{6'}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄, o dos $R^{6'}$ sobre el mismo átomo de carbono son soportados juntos para formar un anillo carbocíclico de 3-6 miembros; y

cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R^7 sobre el mismo nitrógeno son soportados juntos con el nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-8 miembros.

Otra modalidad, que no es un aspecto de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula IIIa:



o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T- R^3 o L-Z- R^3 ;

R^1 es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de aril, heteroaril, heterociclil o carbociclil, dicho heteroaril o un anillo heterociclil que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionado a partir de un nitrógeno, oxígeno o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por oxo, T- R^5 , o V-Z- R^5 , y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por - R^4 ;

ES 2 266 095 T3

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C₁₋₄;

Z es una cadena alquilideno C₁₋₄;

5 L es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

10 R² y R^{2'} son independientemente seleccionados de -R, -T-W-R⁶ o R² y R^{2'} son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de un nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, o -V-R⁶, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por R⁴;

15 R³ es seleccionado de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂(alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁷)₂;

20 cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, un anillo heteroaril que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterocicliil que tiene 5-10 átomos de anillo;

25 cada R⁴ es independientemente seleccionado de -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂R⁷;

30 cada R⁵ es independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂;

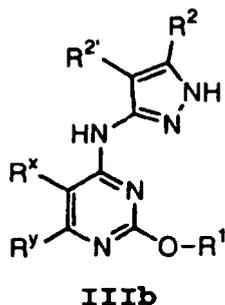
35 V es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

40 W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, o -CON(R⁶)-;

45 cada R⁶ es independientemente seleccionado de un hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno son soportados juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocicliil o heteroaril de 5-6 miembros; y

50 cada R⁷ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R⁷ sobre el mismo nitrógeno son soportados juntos con el nitrógeno para formar un anillo heterocicliil o heteroaril 5-8 miembros.

50 Otra modalidad que no es un aspecto de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula IIIb:



65 o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T-R³ o L-Z-R³

ES 2 266 095 T3

R¹ es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de aril, heteroaril, heterociclil o carbociclil, dicho heteroaril o anillo heterociclil que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionado a partir de un nitrógeno, oxígeno o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por -R⁴;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C₁₋₄;

Z es una cadena alquilideno C₁₋₄;

L es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-; R² y R^{2'} son independientemente seleccionados de -R-, -T-W-R⁶, o R² y R^{2'} son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de un nitrógeno, oxígeno, o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por halo, oxo, -CN-, -NO₂-, -R⁷, o -V-R⁶, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por R⁴;

R³ es seleccionado de -R-, halo, -OR-, -C(=O)R-, -CO₂R-, -COCOR-, -COCH₂COR-, -NO₂-, -CN-, -S(O)R-, -S(O)₂R-, -SR-, -N(R⁴)₂-, -CON(R⁷)₂-, -SO₂N(R⁷)₂-, -OC(=O)R-, -N(R⁷)COR-, -N(R⁷)CO₂ (alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂-, -C=NN(R⁴)₂-, -C=N-OR-, -N(R⁷)CON(R⁷)₂-, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂-, -N(R⁴)SO₂R-, o -OC(=O)N(R⁷)₂; cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, un anillo heteroaril que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclil que tiene 5-10 átomos de anillo;

cada R⁴ es independientemente seleccionado de -R⁷-, -CO R⁷-, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂-, o -SO₂ R⁷;

cada R⁵ es independientemente seleccionado de -R, halo, -OR-, -C(=O)R-, -CO₂R-, -COCOR-, -NO₂-, -CN-, -S(O)R-, -SO₂R-, -SR-, -N(R⁴)₂-, -CON(R⁴)₂-, -SO₂N(R⁴)₂-, -OC(=O)R-, -N(R⁴)COR-, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂-, -C=NN(R⁴)₂-, -C=N-OR-, -N(R⁴)CON(R⁴)₂-, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂-, -N(R⁴)SO₂R-, o -OC(=O)N(R⁴)₂;

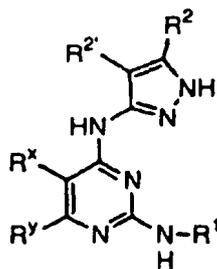
V es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, o -CON(R⁶)-;

cada R⁶ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno son soportados juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-6 miembros; y

cada R⁷ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁷ sobre el mismo nitrógeno son soportados juntos con el nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril 5-8 miembros.

Otra modalidad que no es un aspecto de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula IIIc:



IIIc

o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T-R³ o L-Z-R³;

R¹ es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de aril, heteroaril, heterociclil o carbociclil, dicho heteroaril o un anillo heterociclil que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionado a partir de un nitrógeno, oxígeno o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por -R⁴;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C₁₋₄;

Z es una cadena alquilideno C₁₋₄;

L es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

R² y R^{2'} son independientemente seleccionados de -R, -T-W-R⁶, o R² y R^{2'} son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de un nitrógeno, oxígeno, o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, o -V-R⁶, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por R⁴;

R³ es seleccionado de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂(alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁷)₂;

cada R es independientemente seleccionado de un hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, un anillo heteroaril que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclil que tiene 5-10 átomos de anillo; cada R⁴ es independientemente seleccionado de -R⁷, -COR⁷-CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂R⁷;

cada R⁵ es independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂;

V es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=NO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, o -CON(R⁶)-;

cada R⁶ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno son soportados juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-6 miembros; y

ES 2 266 095 T3

cada R⁷ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆, opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁷ sobre el mismo nitrógeno son soportados juntos con el nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-8 miembros.

5 Otra modalidad que no es un aspecto de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula IIIId:



20

o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, en donde:

Q' es seleccionado de -C(R^{6'})₂-, 1,2-ciclopropanodiil, 1,2-ciclobutanodiil, o 1,3-ciclobutanodiil;

25

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T-R³ o L-Z-R³;

R¹ es T-(Anillo D);

30

Anillo D es un anillo de 5-7 miembros monocíclico o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de un aril, heteroaril, heterociclil o carbociclil, dicho heteroaril o un anillo heterociclil que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionado a partir de un nitrógeno, oxígeno o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por -R⁴;

35

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C₁₋₄, en donde cuando Q' es -C(R^{6'})₂- un grupo metileno de dicha cadena alquilideno C₁₋₄ es opcionalmente reemplazada por -O-, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, o -NHCO₂-;

40

Z es una cadena alquilideno C₁₋₄;

45

L es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

50

R² y R^{2'} son independientemente seleccionados de -R-, -T-W-R⁶, o R² y R^{2'} son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de un nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por halo, oxo, -CN-, -NO₂-, -R⁷, o -V-R⁶, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por R⁴;

55

R³ es seleccionado de -R-, halo, -OR-, -C(=O)R-, -CO₂R-, -COCOR-, -COCH₂COR-, -NO₂-, -CN-, -S(O)R-, -S(O)₂R-, -SR-, -N(R⁴)₂-, -CON(R⁴)₂-, -SO₂N(R⁴)₂-, -OC(=O)R-, -N(R⁴)COR-, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆)-, -N(R⁴)N(R⁴)₂-, -C=NN(R⁴)₂-, -C=N-OR-, -N(R⁴)CON(R⁴)₂-, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂-, -N(R⁴)SO₂R-, o -OC(=O)N(R⁴)₂;

60

cada R es independientemente seleccionado de un hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, un anillo heteroaril que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclil que tiene 5-10 átomos de anillo;

cada R⁴ es independientemente seleccionado de -R⁷-, -COR⁷-, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂-, o -SO₂R⁷;

65

cada R⁵ es independientemente seleccionado de -R, halo, -OR-, -C(=O)R-, -CO₂R-, -COCOR-, -NO₂-, -CN-, -S(O)R-, -SO₂R-, -SR-, -N(R⁴)₂-, -CON(R⁴)₂-, -SO₂N(R⁴)₂-, -OC(=O)R-, -N(R⁴)COR-, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂-, -C=NN(R⁴)₂-, -C=N-OR-, -N(R⁴)CON(R⁴)₂-, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂-, -N(R⁴)SO₂R-, o -OC(=O)N(R⁴)₂;

ES 2 266 095 T3

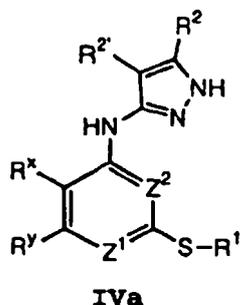
V es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, o -CON(R⁶)-; cada R⁶ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno son soportados juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-6 miembros;

cada R^{6'} es independientemente seleccionado de un hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄, o dos grupos R^{6'} sobre el mismo átomo de carbono son soportados juntos para formar un anillo carbocíclico de 3-6 miembros; y

cada R⁷ es independientemente seleccionado de un hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁷ sobre el mismo nitrógeno son soportados juntos con el nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-8 miembros.

Otra modalidad de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula IVa:



o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, en donde:

Z¹ es nitrógeno o C-R⁸ y Z² es nitrógeno o CH, en donde uno de Z¹ o Z² es nitrógeno;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T-R³ o L-Z-R³, o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R⁴;

R¹ es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo de 5-7 miembros monocíclico o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de aril, heteroaril, heterociclil o carbociclil, dicho heteroaril o un anillo heterociclil que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionado a partir de un nitrógeno, oxígeno o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por -R⁴;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C₁₋₄;

Z es una cadena alquilideno C₁₋₄;

L es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

R² y R^{2'} son independientemente seleccionados de -R-, -T-W-R⁶, o R² y R^{2'} son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de un nitrógeno, oxígeno, o un azufre, en donde

ES 2 266 095 T3

cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^2 y $R^{2'}$ es independientemente sustituido por halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, o -V-R⁶, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es independientemente sustituido por R⁴;

5 R³ es seleccionado de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂(alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷), -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁷)₂; cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, un anillo heteroaril que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclil que tiene 5-10 átomos de anillo;

cada R⁴ es independientemente seleccionado de -R⁷, -CO R⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂ R⁷;

15 cada R⁵ es independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂;

20 V es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

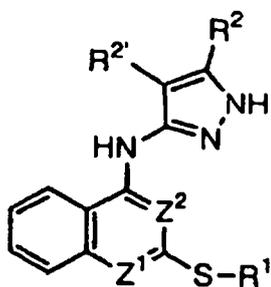
25 W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, o -CON(R⁶)-;

30 cada R⁶ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno son soportados juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-6 miembros;

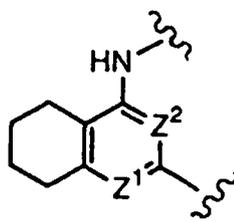
35 cada R⁷ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁷ sobre el mismo nitrógeno son soportados juntos con el nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-8 miembros; y

40 R⁸ es seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂.

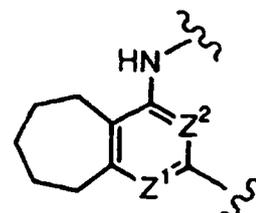
Anillos preferidos formados por R^x y R^y de fórmula IVa incluyen un anillo de 5-, 6-, o 7-miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-2 heteroátomos, en donde dicho anillo R^x/R^y es opcionalmente sustituido. Esto proporciona un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo de piridina. Sistemas de anillo de piridina preferidos de fórmula IVa se muestran abajo.



IVa-A

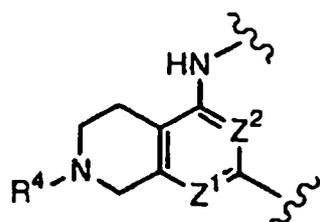


IVa-B

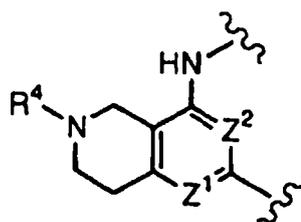


IVa-C

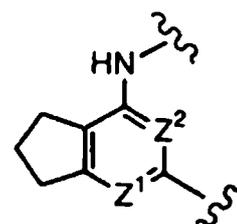
65



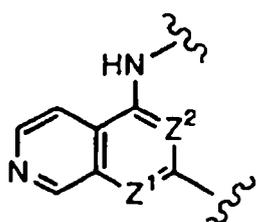
IVa-D



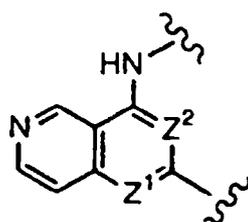
IVa-E



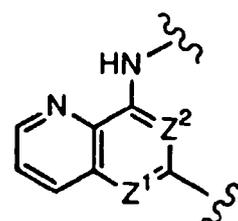
IVa-F



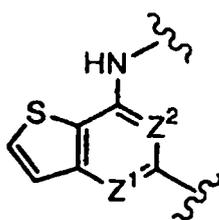
IVa-J



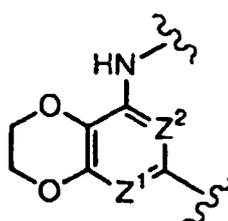
IVa-K



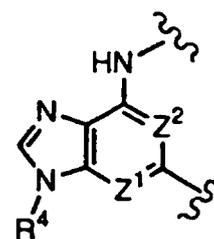
IVa-L



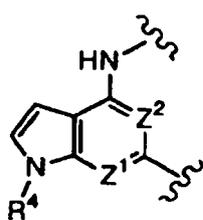
IVa-P



IVa-R



IVa-V



IVa-W

55 Sistemas de anillo de piridina más preferidos de fórmula IVa incluyen IVa-A, IVa-B, IVa-D, IVa-E, IVa-J, IVa-P, e IVa-V, más preferiblemente IVa-A, IVa-B, IVa-D, IVa-E, e IVa-J. Sistemas de anillo de piridina aún más preferidos de fórmula IVa son aquellos descritos arriba, en donde Z¹ es nitrógeno y Z² es CH.

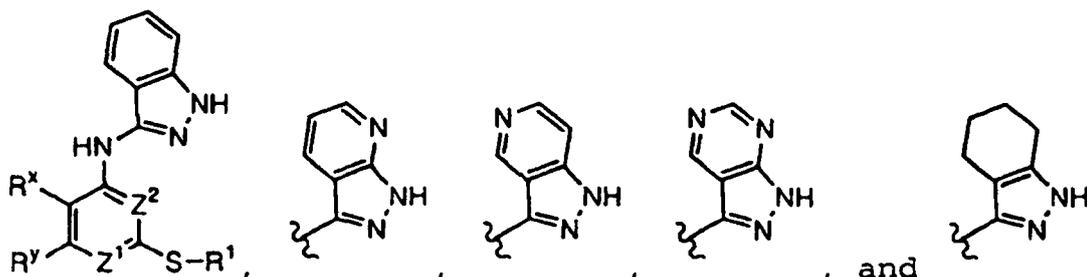
60 Grupos R^x preferidos de fórmula IVa incluyen hidrógeno, alquilo- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C₁₋₄ tal como metil, etil, ciclopropil, o isopropil.

65 Grupos R^y preferidos de fórmula IVa incluyen T-R³ o L-Z-R³ en donde T es un enlace de valencia o un metileno, L es -O-, -S-, o -N(R⁴)-, -C(R⁶)₂O-, -CO- y R³ es -R-, -N(R⁴)₂, o -OR. Ejemplos de grupos R^y preferidos incluyen 2-piridil, 4-piridil, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, metil, etil, ciclopropil, isopropil, t-butil, alcoxilalquilamino tal como metoxietilamino, alcoxilalquil tal como metoximetil o metoxietil, alquilo- o dialquilamino tal como etilamino o dimetilamino, alquilo- o dialquilaminoalcoxi tal como dimetilaminopropiloxi, acetamido, fenil opcionalmente sustituido tal como fenil halo-sustituido.

ES 2 266 095 T3

El anillo formado cuando los grupos R^x y R^y de fórmula IVa son soportados juntos puede ser sustituido o no sustituido. Sustituyentes apropiados incluyen -R, halo, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-R}$, -OR, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{-(CH}_2)_{2-4}\text{-N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{-(CH}_2)_{2-4}\text{-R}$, $-\text{C}(\text{=O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, -CN, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, -SR, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N-OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, o $-\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, R y R^4 son como se definieron arriba. Anillos sustituyentes preferidos R^x/R^y incluyen -halo, -R, -OR, -COR, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, -CN, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-R}$, $-\text{NO}_2\text{-N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{COR}$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ en donde R es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Los grupos R^2 y $R^{2'}$ de fórmula IVa pueden ser soportados juntos para formar un anillo fundido, de esta manera se proporciona un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo de pirazol. Anillos fundidos preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6- miembros. Estos son ilustrados en la siguiente fórmula IVa compuestos que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol.



Sustituyentes preferidos sobre el anillo fundido $R^2/R^{2'}$ de fórmula IVa incluyen uno o más de los siguientes: -halo, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, alquilo $-\text{C}_{1-4}$, haloalquilo $-\text{C}_{1-4}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, -CN, $-\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo C_{1-4}), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, y $-\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico. Preferiblemente, el grupo (alquilo C_{1-4}) es metil.

Cuando el sistema de anillo de pirazol de fórmula IVa es monocíclico, grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de aril, heteroaril, o un grupo alifático C_{1-6} . Ejemplos de tales grupos R^2 preferidos incluyen H, metil, etil, propil, ciclopropil, i-propil, ciclopentil, hidroxipropil, metoxipropil, y benciloxipropil. Un grupo $R^{2'}$ preferido es hidrógeno.

Cuando el Anillo D de fórmula IVa es monocíclico, grupos del Anillo D preferidos incluyen fenil, piridil, piridazinil, pirimidinil, y pirazinil.

Cuando el Anillo D de fórmula IVa es bicíclico, grupos del anillo D bicíclico preferidos incluyen naftil, tetrahidronaftil, indanil, benzimidazolil, quinolinil, indolil, isoindolil, indolinil, benzo[b]futil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benzotiazolil, cinnolinil, ftalazinil, quinazolinil, quinoxazolinil, 1,8-naftiridinil y isoquinolinil.

Sobre el Anillo D de fórmula IVa, sustituyentes T-R^5 o V-Z-R^5 preferidos incluyen -halo, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONH}(\text{R}^4)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, y $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros. Sustituyentes R^5 más preferidos incluyen -Cl, -Br, -F, -CN, $-\text{CF}_3$, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, $-\text{NH}_2$, -NHAc, $-\text{NHSO}_2\text{Me}$, $-\text{NHSO}_2\text{Et}$, $-\text{NHSO}_2$ (n-propil), $-\text{NHSO}_2$ (isopropil), -NHCOEt, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO (ciclopropil), -NHCO (isobutil), -NHCOCH₂ (morfolina-4-il), -NHCOCH₂CH₂ (morfolina-4-il), -NHCOCH₂CH₂CH₂ (morfolina-4-il), -NHCO₂(t-butil), -NH(alifático C_{1-4}) tal como -NHMe, $-\text{N}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})_2$ tal como -NMe₂, OH, -O (alifático C_{1-4}) tal como -OMe, alifático C_{1-4} tal como metil, etil, ciclopropil, isopropil, o t-butil, y $-\text{CO}_2(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$.

Grupos R^8 preferidos de fórmula IVa, cuando se presentan, incluyen R, OR, y $\text{N}(\text{R}^4)_2$. Ejemplos de grupos R^8 preferidos incluyen metil, etil, NH₂, NH₂CH₂CH₂NH, $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, (piperidin-1-il) CH₂CH₂O, y NH₂CH₂CH₂O.

Compuestos de fórmula IVa preferidos tienen uno o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo que consiste de:

- (a) R^x es hidrógeno, un alquilo- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C_{1-4} y R^y es T-R^3 o L-Z-R^3 , en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R^3 es -R, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, o -OR; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionado de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada

ES 2 266 095 T3

carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, T- R^3 , o L-Z- R^3 , y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R^4 ;

- 5 (b) R^1 es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia o una unidad de metileno;
- (c) Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo aril o heteroaril bicíclico de 8-10 miembros; y
- 10 (d) R^2 es -R o -T-W- R^6 y $R^{2'}$ es hidrógeno, o R^2 y $R^{2'}$ son soportados juntos para formar un anillo benzo opcionalmente sustituido.

Los compuestos más preferidos de fórmula IVa tienen uno o más, y más preferiblemente todas, de las características seleccionadas del grupo que consiste de:

- 15 (a) R^y es T- R^3 o L-Z- R^3 en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R^3 es seleccionado de -R, -OR, o -N(R^4)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, Alifático C₁₋₆, o un heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, ciclopento, ciclohexo, ciclohepto, tieno, piperidino, o imidazo, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formados por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, T- R^3 , o L-Z- R^3 , y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R^4 ;
- 20 (b) R^1 es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia, y Anillo D es un monocíclico de 5-6 miembros o un anillo aril o heteroaril bicíclico de 8-10 miembros;
- 25 (c) R^2 es -R y $R^{2'}$ es hidrógeno, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros; y
- 30 (d) R^3 es seleccionado de -R, -halo, -OR, o -N(R^4)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, o heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros, y L es -O-, -S-, o -N(R^4)₂.

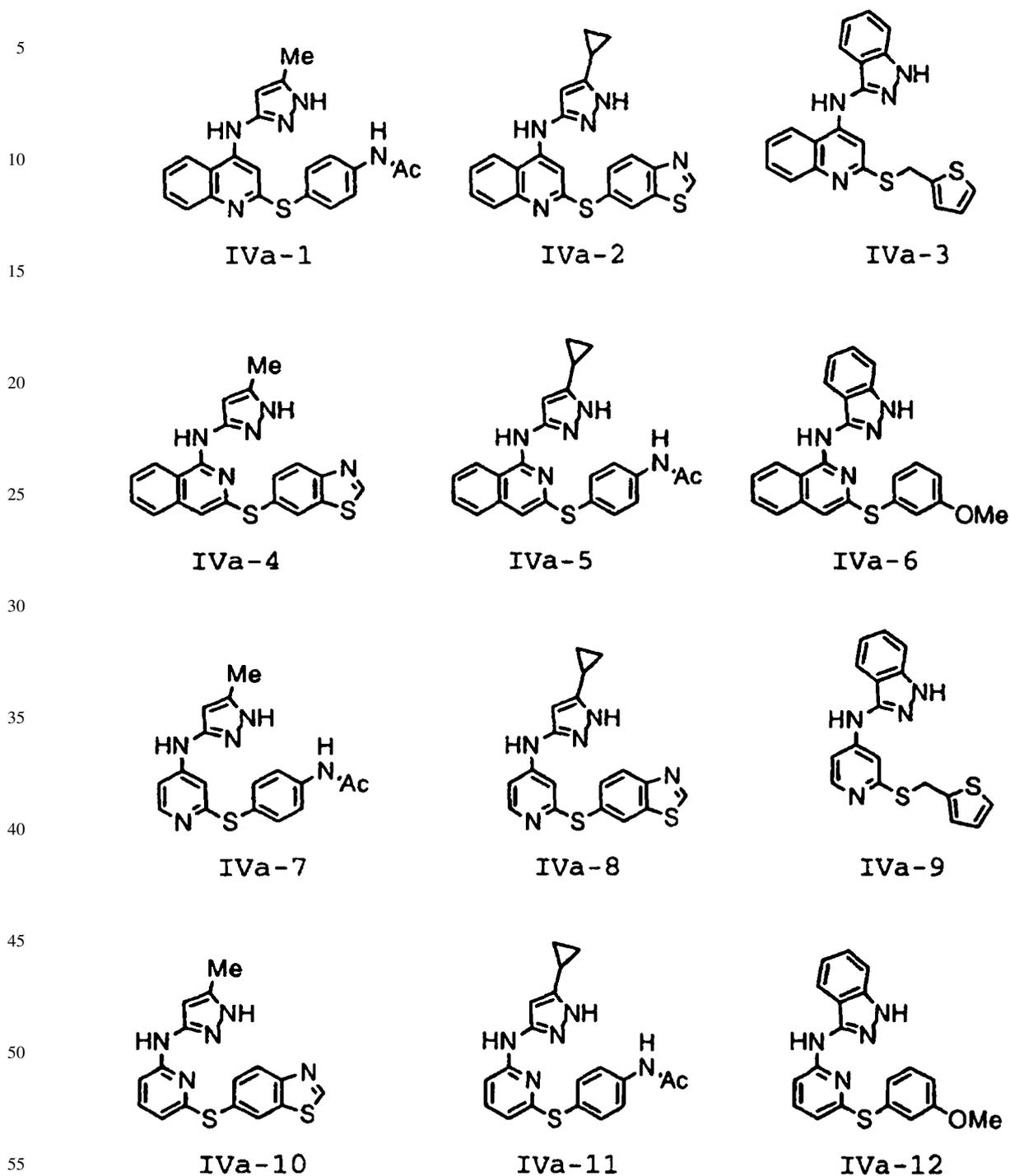
Compuestos más preferidos aún de fórmula IVa tienen uno o más, y más preferiblemente todas, de las características seleccionadas del grupo que consiste de:

- 35 (a) R^x es un hidrógeno metil, etil, propil, ciclopropil, isopropil, metilamino o un acetamido y R^y es seleccionado de 2-piridil, 4-piridil, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, metil, etil, ciclopropil, isopropil, t-butil, alcóxialquilamino, alcóxialquil, alquilo- o dialquilamino, alquilo- o dialquilaminoalcoxi, acetamido, fenil opcionalmente sustituido, o metoximetil; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, piperidino, o ciclohexo, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R^4)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R^4)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂-N(R^4)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, o -SO₂N(R^4)₂, en donde R es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;
- 40 (b) R^1 es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia y el Anillo D es un anillo de 5-6 miembros aril o un heteroaril opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionado de -halo, -CN, -NO₂, -N(R^4)₂, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R^4), -N(R^4)COR, -N(R^4)CO₂R, -SO₂N(R^4)₂, -N(R^4)SO₂R, -N(R^6)COCH₂N(R^4)₂, -N(R^6)COCH₂CH₂N(R^4)₂, o -N(R^6)COCH₂CH₂CH₂N(R^4)₂;
- 45 (c) R^2 es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de aril, heteroaril, o un grupo alifático C₁₋₆, y $R^{2'}$ es hidrógeno; y
- 50 (d) R^3 es seleccionado de -R, -OR, or -N(R^4)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril 5-6 miembros, y L es -O-, -S-, o -NH-; y
- 55 (e) Anillo D es sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionado de -halo, -CN, -NO₂, -N(R^4)₂, grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R^4), -N(R^4)COR, -N(R^4)CO₂R, -SO₂N(R^4)₂, -N(R^4)SO₂R, -N(R^6)COCH₂N(R^4)₂, -N(R^6)COCH₂CH₂N(R^4)₂, o -N(R^6)COCH₂CH₂CH₂N(R^4)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros.
- 60

Compuestos representativos de la fórmula IVa se muestran abajo en la Tabla 9.

65

TABLA 9



60 En otra modalidad, esta invención provee una composición que comprende un compuesto de fórmula IVa y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVa o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por Aurora-2 con un Inhibidor de Aurora-2.

65 Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVa o una composición que comprende dicho compuesto, para utilizar en la inhibición de la actividad de Aurora-2.

ES 2 266 095 T3

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVa o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por GSK-3 con un inhibidor de GSK-3.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVa o una composición farmacéutica de estos para utilizar en el mejoramiento de la síntesis del glicógeno y/o la disminución de los niveles de glucosa en sangre. Este aspecto es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la producción de proteína Tau hiperfosforilada, la que es útil en detener o desacelerar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la fosforilación de β -catenina, la cual es útil para el tratamiento esquizofrenia.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVa o una composición que comprende dicho compuesto, para utilizar en la inhibición de la actividad de GSK-3.

Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la actividad de Aurora-2 o GSK-3 en una muestra biológica, método que comprende el contacto de la muestra biológica con el inhibidor de Aurora-2 o GSK-3 de fórmula IVa, o una composición farmacéutica de estos, en una cantidad efectiva para inhibir Aurora-2 o GSK-3.

Cada uno de los aspectos antes mencionados conducen a la inhibición de Aurora-2 o GSK-3, o el tratamiento de una enfermedad aliviada por ello, preferiblemente se lleva a cabo con un compuesto preferidos de fórmula IVa, según lo descrito arriba. Según lo descrito arriba.

Otra modalidad de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula IVb:



o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, en donde:

Z^1 es nitrógeno o C- R^8 y Z^2 es nitrógeno o CH, en donde uno de Z^1 o Z^2 es nitrógeno;

R^x y R^y son independientemente seleccionado de T- R^3 o L-Z- R^3 , o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedio para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, T- R^3 , o L-Z- R^3 , y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R^4 ;

R^1 es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de aril, heteroaril, heterociclil o carbociclil, dicho heteroaril o un anillo heterociclil que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionado a partir del nitrógeno, oxígeno o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por oxo, T- R^5 , o V-Z- R^5 , y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por R^4 ;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C_{1-4} ;

Z es una cadena alquilideno C_{1-4} ;

L es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R^6)SO₂-, -SO₂N(R^6)-, -N(R^6)-, -CO-, -CO₂-, -N(R^6)CO-, -N(R^6)C(O)O-, -N(R^6)CON(R^6)-, -N(R^6)SO₂N(R^6)-, -N(R^6)N(R^6)-, -C(O)N(R^6)-, -OC(O)N(R^6)-, -C(R^6)₂O-, -C(R^6)₂S-, -C(R^6)₂SO-, -C(R^6)₂SO₂-, -C(R^6)₂SO₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)C(O)-, -C(R^6)₂N(R^6)C(O)O-, -C(R^6)=NN(R^6)-, -C(R^6)=N-O-, -C(R^6)₂N(R^6)N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)SO₂N(R^6)-, o -C(R^6)₂N(R^6)CON(R^6)-;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de -R-, -T-W- R^6 o R^2 y $R^{2'}$ son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de un nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^2 y $R^{2'}$ es independientemente sustituido

ES 2 266 095 T3

por halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, o -V-R⁶, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por R⁴;

R³ es seleccionado de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁷)₂;

cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, un anillo heteroaril que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclil que tiene 5-10 átomos de anillo;

cada R⁴ es independientemente seleccionado de -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂R⁷;

cada R⁵ es independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂;

V es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, o -CON(R⁶)-;

cada R⁶ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno son soportados juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-6 miembros;

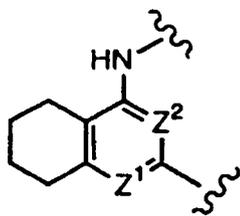
cada R⁷ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁷ en el mismo nitrógeno son soportados juntos con el nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-8 miembros; y

R⁸ es seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂.

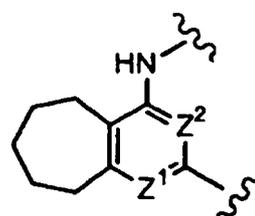
Anillos preferidos formados por R^x y R^y de fórmula IVb incluyen un anillo de 5-, 6-, o 7-miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-2 heteroátomos, en donde dicho anillo R^x/R^y es opcionalmente sustituido. Este proporciona un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo de pirimidina. Preferidos sistemas de anillo de pirimidina de fórmula IVb se muestran abajo.



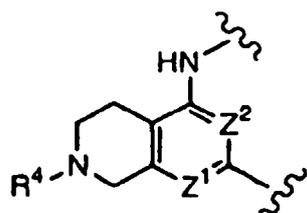
IVb-A



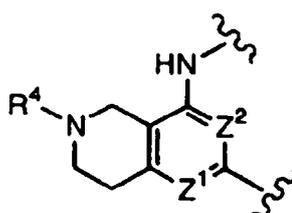
IVb-B



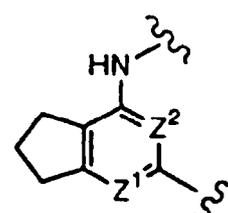
IVb-C



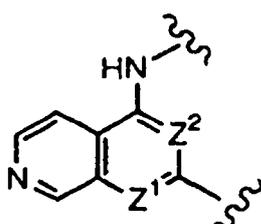
IVb-D



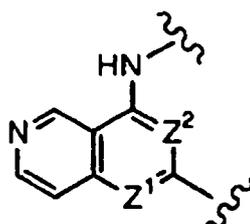
IVb-E



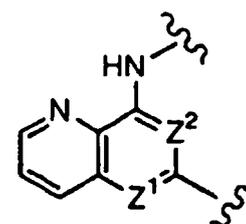
IVb-F



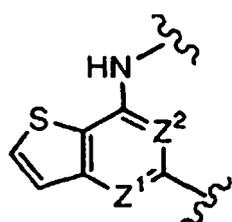
IVb-J



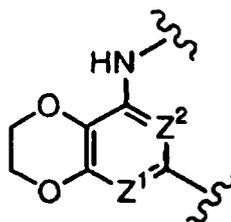
IVb-K



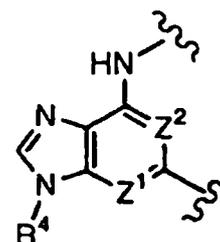
IVb-L



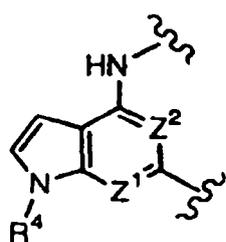
IVb-P



IVb-R



IVb-V



IVb-W

40

45

50

55

Sistemas de anillo de pirimidina más preferidos de fórmula IVb incluyen IVb-A, IVb-B, IVb-D, IVb-E, IVb-J, IVb-P, y IVb-V, más preferiblemente IVb-A, IVb-B, IVb-D, IVb-E, e IVb-J. Aún más preferidos los sistemas de anillo de piridina de fórmula IVb son aquellos descritos arriba, en donde Z¹ es nitrógeno y Z² es CH.

60

Grupos R^x preferidos de fórmula IVb incluyen hidrógeno, alquilo- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C₁₋₄ tal como metil, etil, ciclopropil, o isopropil.

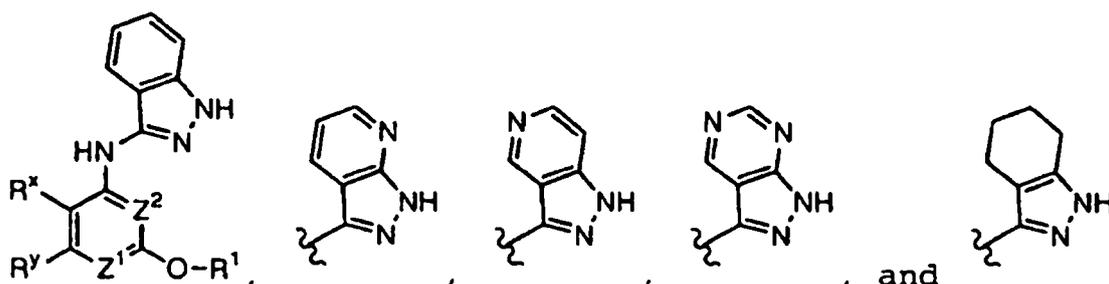
65

Grupos R^y preferidos de fórmula IVb incluyen T-R³ o L-Z-R³ en donde T es un enlace de valencia o un metileno, L es -O-, -S-, o -N(R⁴)-, -C(R⁶)₂O-, -CO- y R³ es -R, -N(R⁴)₂, o -OR. Ejemplos de grupos R^y preferidos incluyen 2-piridil, 4-piridil, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, metil, etil, ciclopropil, isopropil, t-butil, alcoxilquilamino tal como metoxietilamino, alcoxilquil tal como metoximetil o metoxietil, alquilo- o dialquilamino tal como etilamino o dimetilamino, alquilo- o dialquilaminoalcoxi tal como dimetilaminopropiloxi, acetamido, fenil opcionalmente sustituido tal como fenil halo-sustituido.

ES 2 266 095 T3

El anillo formado cuando los grupos R^x y R^y de fórmula IVba son soportados juntos puede ser sustituido o no sustituido. Sustituyentes apropiados incluyen -R, halo, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{R}$, -OR, $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, -SR, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, o $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, R y R^4 son como se definió arriba. Anillos sustituyentes R^x/R^y preferidos incluyen -halo, -R, -OR, -COR, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, -CN, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{R}$, $-\text{NO}_2-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{COR}$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ en donde R es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Los grupos R^2 y $R^{2'}$ de fórmula IVb pueden ser soportados juntos para formar un anillo fundido, de esta manera proporcionan un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo de pirazol. Anillos fundidos preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6- miembros. Estos son ilustrados en la siguiente fórmula IVb compuestos que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:



Sustituyentes preferidos sobre el anillo fundido $R^2/R^{2'}$ de fórmula IVb incluyen uno o más de los siguientes: -halo, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, alquilo $-\text{C}_{1-4}$, haloalquilo $-\text{C}_{1-4}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}(\text{alquilo } -\text{C}_{1-4})$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } -\text{C}_{1-4})$, -CN, $-\text{SO}_2(\text{alquilo } -\text{C}_{1-4})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{alquilo } -\text{C}_{1-4})$, $-\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo $-\text{C}_{1-4}$), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, y $-\text{CO}(\text{alquilo } -\text{C}_{1-4})$, en donde el (alquilo $-\text{C}_{1-4}$) es un grupo alquilo lineal, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el grupo (alquilo $-\text{C}_{1-4}$) es metil.

Cuando el sistema de anillo de pirazol de fórmula IVb es monocíclico, grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de aril, heteroaril, o un grupo alifático C_{1-6} . Ejemplos de tales grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno, metil, etil, propil, ciclopropil, i-propil, ciclopentil, hidroxipropil, metoxipropil, y benciloxipropil. Un grupo $R^{2'}$ preferido es hidrógeno.

Cuando el Anillo D de fórmula IVb es monocíclico, grupos del Anillo D preferidos incluyen fenil, piridil, piridazinil, pirimidinil, y pirazinil.

Cuando el Anillo D de fórmula IVb es bicíclico, grupos del Anillo D bicíclico preferidos incluyen naftil, tetrahidronaftil, indanil, benzimidazolil, quinolinil, indolil, isoindolil, indolinil, benzo[b]fural, benzo[b]tiofenil, indazolil, benzotiazolil, cinnolinil, ftalazinil, quinazolinil, quinoxazolinil, 1,8-naftiridinil y isoquinolinil.

Preferidos sustituyentes T-R^5 o V-Z-R^5 , sobre el Anillo D de fórmula IVb, incluyen -halo, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONH}(\text{R}^4)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, y $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros. los sustituyentes R^5 más preferidos incluyen -Cl, -Br, -F, -CN, $-\text{CF}_3$, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, $-\text{NH}_2$, -NHAc, $-\text{NHSO}_2\text{Me}$, $-\text{NHSO}_2\text{Et}$, $-\text{NHSO}_2$ (n-propil), $-\text{NHSO}_2$ (isopropil), -NHCOEt, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5\text{N}(\text{CO}_2\text{t-Bu})\text{CH}_3$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, -NHCO (ciclopropil), -NHCO (isobutil), -NHCOCH₂ (morfolina-4-il), -NHCOCH₂CH₂ (morfolina-4-il), -NHCOCH₂CH₂CH₂ (morfolina-4-il), $-\text{NHCO}_2$ (t-butil), -NH(alifático C_{1-4}) tal como -NHMe, $-\text{N}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})_2$ tal como $-\text{NMe}_2$, OH, $-\text{O}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$ tal como -OMe, alifático C_{1-4} tal como metil, etil, ciclopropil, isopropil, o t-butil, y $-\text{CO}_2(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$.

Grupos preferidos R^8 de fórmula IVb, cuando se presentan, incluyen R, OR, y $\text{N}(\text{R}^4)_2$. Ejemplos de grupos R^8 preferidos incluyen metil, etil, NH_2 , $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, (piperidin-1-il) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, y $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$.

Compuestos preferidos de la fórmula IVb tienen una o más, y más preferiblemente todas, de las características seleccionadas del grupo que consiste de:

- (a) R^x es hidrógeno, alquilo- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C_{1-4} y R^y es T-R^3 o L-Z-R^3 , en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R^3 es -R, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, o -OR; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionado de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido

ES 2 266 095 T3

por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R⁴;

(b) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia o una unidad de metileno;

(c) Anillo D es un monocíclico de 5-7 miembros o un anillo aril o heteroaril bicíclico de 8-10 miembros; y

(d) R² es -R o -T-W-R⁶ y R^{2'} es hidrógeno, o R² y R^{2'} son soportados juntos para formar un anillo benzo opcionalmente sustituido.

Compuestos más preferidos de la fórmula IVb tienen una o más, y más preferiblemente todas, de las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) R^y es T-R³ o L-Z-R³ en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R³ es seleccionado de -R, -OR, o -N(R⁴)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, o heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, ciclopento, ciclohexo, ciclohepto, tieno, piperidino, o imidazo, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R⁴;

(b) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia, y el Anillo D es un monocíclico 5-6 miembros o un anillo aril o heteroaril bicíclico de 8-10 miembros;

(c) R² es -R y R^{2'} es hidrógeno, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, fenil, anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros; y

(d) R³ es seleccionado de -R, -halo, -OR, o -N(R⁴)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, o heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros, y L es -O-, -S-, o -N(R⁴)-

Aún más preferidos los compuestos de fórmula IVb tienen una o más, y más preferiblemente todas, de las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) R^x es hidrógeno metil, etil, propil, ciclopropil, isopropil, metilamino o un acetamido y R^y es seleccionado de 2-piridil, 4-piridil, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, metil, etil, ciclopropil, isopropil, t-butil, alcoxialquilamino, alcoxialquil, alquilo- o dialquilamino, alquilo- o dialquilaminoalcoxi, acetamido, fenil opcionalmente sustituido, o metoximetil; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, piperidino, o ciclohexo, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂-N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, o -SO₂N(R⁴)₂, en donde R es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

(b) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia y el Anillo D es un aril de 5-6 miembros o un anillo heteroaril opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionado de -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, o -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂;

(c) R² es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de aril, heteroaril, o un grupo alifático C₁₋₆, y R^{2'} es hidrógeno; y

(d) R³ es seleccionado de -R, -OR, o -N(R⁴)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros, y L es -O-, -S-, o -NH-; y

(e) Anillo D es sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados de -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, o -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros.

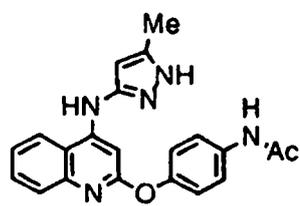
Compuestos representativos de la fórmula IVb se muestran abajo en la Tabla 10.

TABLA 10

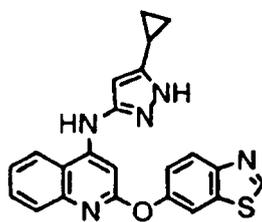
5

10

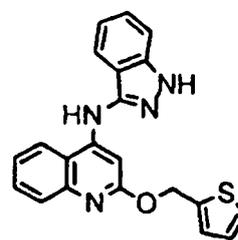
15



IVb-1



IVb-2



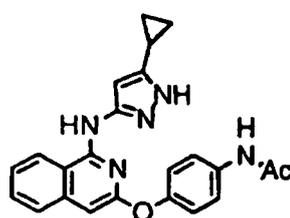
IVb-3

20

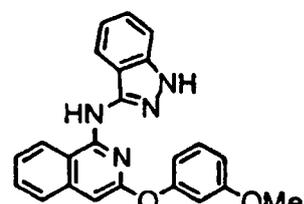
25



IVb-4



IVb-5

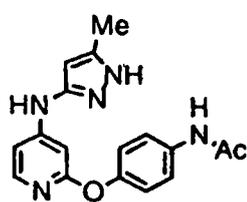


IVb-6

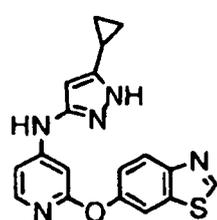
30

35

40



IVb-7



IVb-8

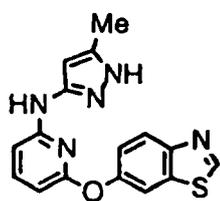


IVb-9

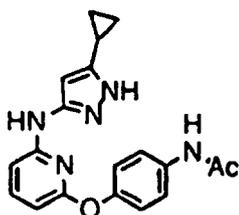
45

50

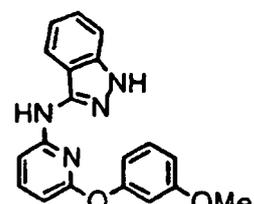
55



IVb-10



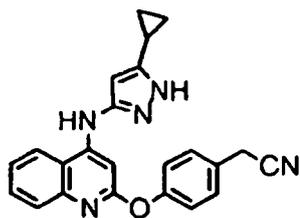
IVb-11



IVb-12

60

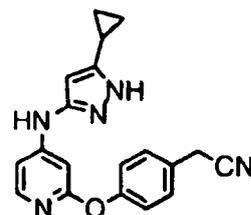
65



IVb-13



IVb-14



IVb-15



IVb-16

25 En otra modalidad, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula IVb y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVb o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por Aurora-2 con un inhibidor de Aurora-2.

30 Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVb o una composición que comprende dicho compuesto, para utilizar en la inhibición de la actividad de Aurora-2.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVb o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por GSK-3 con un inhibidor de GSK-3.

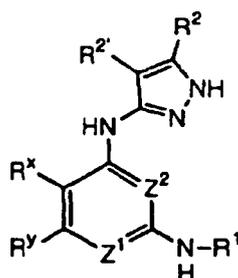
35 Un aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVb o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el mejoramiento de la síntesis del glicógeno y/o la disminución de los niveles de glucosa en sangre. Este aspecto es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la producción de proteína Tau hiperfosforilada, la cual es útil en la parada o la desaceleración de la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la fosforilación de β -catenina, la cual es útil para el tratamiento de esquizofrenia.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVb o una composición que comprende dicho compuesto, para emplear en la inhibición de la actividad de GSK-3.

Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la actividad de Aurora-2 o GSK-3 en una muestra biológica, método que comprende el contacto de la muestra biológica con el inhibidor de Aurora-2 o GSK-3 de la fórmula IVb, o una composición farmacéutica de estos, en una cantidad efectiva para inhibir Aurora-2 o GSK-3.

50 Cada uno de los aspectos antes mencionados conducidos a la inhibición de Aurora-2 o GSK-3, o el tratamiento de una enfermedad aliviada por esto, es llevado a cabo preferiblemente con un compuesto preferido de fórmula IVb, según lo descrito arriba.

Otra modalidad de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula IVc:



IVc

ES 2 266 095 T3

o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, en donde:

Z¹ es nitrógeno o C-R⁸ y Z² es nitrógeno o CH, en donde uno de Z¹ o Z² es nitrógeno;

5 R^x y R^y son independientemente seleccionados de T-R³ o L-Z-R³, o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de anillo de 5-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de un oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R⁴;

R¹ es T-(Anillo D);

15 Anillo D es un monocíclico de anillo de 5-7 miembros o anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de aril, heteroaril, heterociclil o carbociclil, dicho heteroaril o un anillo heterociclil que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionado a partir de un nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por -R⁴;

20 T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C₁₋₄;

Z es una cadena alquilideno C₁₋₄;

25 L es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

30 R² y R^{2'} son independientemente seleccionados de -R, -T-W-R⁶ o R² y R^{2'} son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de un nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por halo, oxo, -CN, -NO², -R⁷, o -V-R⁶, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por R⁴;

35 R³ es seleccionado de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁷)₂;

40 cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, un anillo heteroaril que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclil que tiene 5-10 átomos de anillo;

45 cada R⁴ es independientemente seleccionado de -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂R⁷;

50 cada R⁵ es independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂;

55 V es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

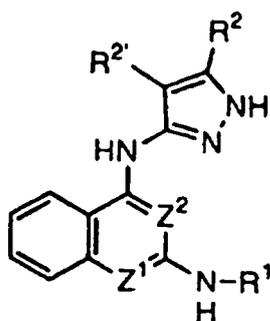
60 W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, o -CON(R⁶)-;

65 cada R⁶ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido alifático C₁₋₄, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno son soportados juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-6 miembros;

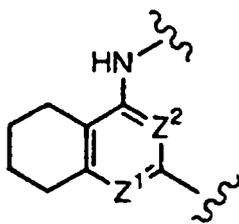
65 cada R⁷ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁷ sobre el mismo nitrógeno son soportados juntos con el nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-8 miembros; y

R^8 es seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂.

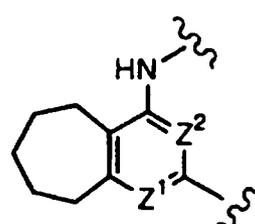
5 Anillos preferidos formados por R^x y R^y de fórmula IVc incluyen un anillo de 5-, 6-, o 7-miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-2 heteroátomos, en donde dicho anillo R^x/R^y es opcionalmente sustituido. Este proporciona un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo de piridina. Sistemas de anillo de piridina preferidos de fórmula IVc se muestran abajo.



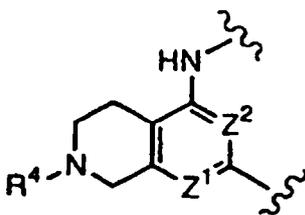
IVc-A



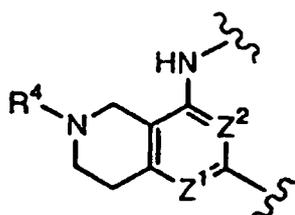
IVc-B



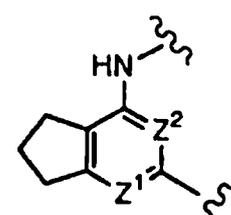
IVc-C



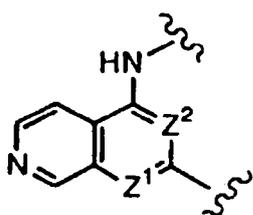
IVc-D



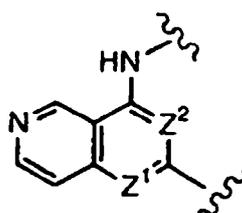
IVc-E



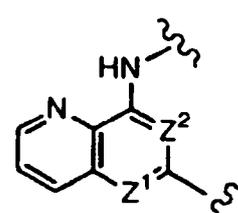
IVc-F



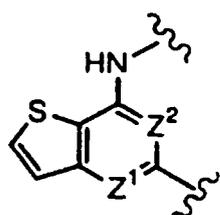
IVc-J



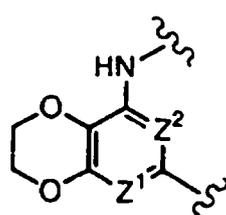
IVc-K



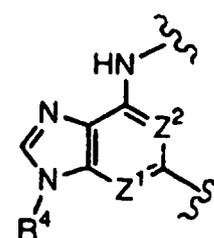
IVc-L



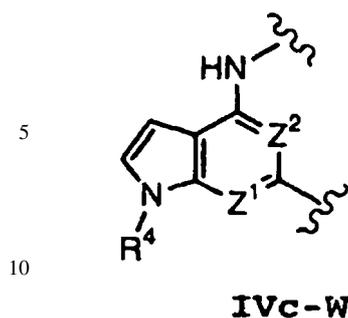
IVc-P



IVc-R



IVc-V



15 Sistemas de anillo de piridina más preferidos de fórmula IVc incluyen IVc-A, IVc-B, IVc-D, IVc-E, IVc-J, IVc-P, e IVc-V, más preferiblemente IVc-A, IVc-B, IVc-D, IVc-E, e IVc-J. Sistemas de anillo de piridina aún más preferidos de fórmula IVc son aquellos descritos arriba, en donde Z¹ es nitrógeno y Z² es CH.

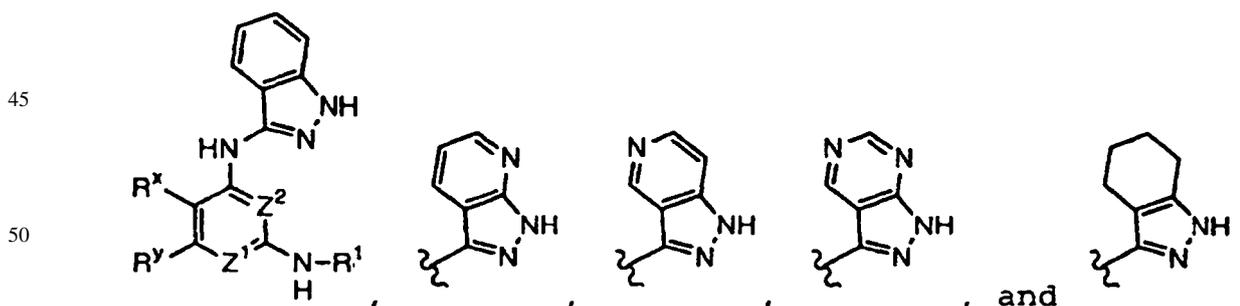
20 Grupos R^x preferidos de fórmula IVc incluyen hidrógeno, alquilo- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C₁₋₄ tal como metil, etil, ciclopropil, o isopropil.

25 Grupos R^y preferidos de fórmula IVc incluyen T-R³ o L-Z-R³ en donde T es un enlace de valencia o un metileno, L es -O-, -S-, o -N(R⁴)-, -C(R⁶)₂O-, -CO- y R³ es -R, -N(R⁴)₂, o -OR. Ejemplos de grupos R^y preferidos incluyen 2-piridil, 4-piridil, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, metil, etil, ciclopropil, isopropil, t-butil, alcoialquilamino tal como metoxietilamino, alcoialquil tal como metoximetil o metoxietil, alquilo- o dialquilamino tal como etilamino o dimetilamino, alquilo- o dialquilaminoalcoxi tal como dimetilaminopropiloxi, acetamido, fenil opcionalmente sustituido tal como fenil o fenil halo-sustituido.

30 El anillo formado cuando los grupos R^x y R^y de fórmula IVc son soportados juntos puede ser sustituido o no sustituido. Sustituyentes apropiados incluyen -R, halo, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂, R y R⁴ son según se definieron arriba. Sustituyentes del anillo preferidos R^x/R^y incluyen -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂-N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ en donde R es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

35

40 Los grupos R² y R^{2'} de fórmula IVc pueden ser soportados juntos para formar un anillo fundido, de esta manera se proporciona un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo de pirazol. Anillos fundidos preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6- miembros. Estos son ilustrados en los siguientes compuestos de fórmula IVc que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:



55 Sustituyentes preferidos en el anillo fundido R²/R^{2'} de fórmula IVc incluyen uno o más de los siguientes: -halo, -N(R⁴)₂, alquilo -C₁₋₄, haloalquilo -C₁₋₄, -NO₂, -O(alquilo -C₁₋₄), -CO₂(alquilo -C₁₋₄), -CN, -SO₂(alquilo -C₁₋₄), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(alquilo -C₁₋₄), -NHC(O)(alquilo -C₁₋₄), -C(O)NH₂, y -CO(alquilo -C₁₋₄), en donde el (alquilo -C₁₋₄) es un grupo alquilo lineal, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el grupo (alquilo -C₁₋₄) es metil.

60 Cuando el sistema de anillo de pirazol de fórmula IVc es monocíclico, grupos R² preferidos incluyen hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de aril, heteroaril, o un grupo alifático C₁₋₆. Ejemplos de tales grupos R² preferidos incluyen H, metil, etil, propil, ciclopropil, i-propil, ciclopentil, hidroxipropil, metoxipropil, y benciloxipropil. Un grupo R^{2'} preferido es hidrógeno.

65 Cuando el Anillo D de fórmula IVc es monocíclico, grupos del Anillo D preferidos incluyen fenil, piridil, piridazinil, pirimidinil, y pirazinil.

ES 2 266 095 T3

Cuando el Anillo D de fórmula IVc es bicíclico, grupos del Anillo D bicíclico preferidos incluyen naftil, tetrahidronaftil, indanil, benzimidazolil, quinolinil, indolil, isoindolil, indolinil, benzo[b]furil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benzotiazolil, cinnolinil, ftalazinil, quinazolinil, quinoxazolinil, 1,8-naftiridinil y isoquinolinil.

5 En el Anillo D de fórmula IVc, sustituyentes preferidos T-R⁵ o V-Z-R⁵ incluyen -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, y -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros. Sustituyentes R⁵ más preferidos incluyen -Cl, -Br, -F, -CN, -CF₃, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, 10 -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂ (n-propil), -NHSO₂ (isopropil), -NHCOEt, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO (ciclopropil), -NHCO(isobutil), -NHCOCH₂(morfolina-4-il), -NHCOCH₂CH₂(morfolina-4-il), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morfolina-4-il), -NHCO₂ (t-butil), -NH(alifático C₁₋₄) tal como -NHMe, -N(alifático C₁₋₄)₂ tal como -NMe₂, OH, -O(alifático C₁₋₄) tal como -OMe, alifático C₁₋₄ tal como metil, etil, ciclopropil, isopropil, o t-butil, y -CO₂(alifático C₁₋₄).

Grupos R⁸ preferidos de fórmula IVc, cuando se presentan, incluyen R, OR, y N(R⁴)₂. Ejemplos de grupos R⁸ preferidos incluyen metil, etil, NH₂, NH₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂O, (piperidin-1-il) CH₂CH₂O, y NH₂CH₂CH₂O.

20 Compuestos preferidos de fórmula IVc tienen una o más, y más preferiblemente todas, de las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) R^x es hidrógeno, alquilo- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C₁₋₄ y R^y es T-R³ o L-Z-R³, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R³ es -R, -N(R⁴)₂, o -OR; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionado de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R⁴;

(b) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia o una unidad de metileno;

(c) Anillo D es un monocíclico de 5-7 miembros o un anillo aril o heteroaril bicíclico de 8-10 miembros; y

(d) R² es -R o -T-W-R⁶ y R^{2'} es hidrógeno, o R² y R^{2'} son soportados juntos para formar un anillo benzo opcionalmente sustituido.

40 Compuestos más preferidos de fórmula IVc tienen una o más, y más preferiblemente todas, de las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) R^y es T-R³ o L-Z-R³ en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R³ es seleccionado de -R, -OR, o -N(R⁴)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, o heterocíclico de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, ciclopento, ciclohexo, ciclohepto, tieno, piperidino, o imidazo, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R⁴;

(b) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia, y el Anillo D es un monocíclico de 5-6 miembros o un anillo aril o heteroaril bicíclico de 8-10 miembros;

(c) R² es -R y R^{2'} es hidrógeno, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros; y

(d) R³ es seleccionado de -R, -halo, -OR, o -N(R⁴)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, o heterocíclico de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros, y L es -O-, -S-, o -N(R⁴)-

60 Compuestos de fórmula IVc aún más preferidos tienen una o más, y más preferiblemente todas, de las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) R^x es hidrógeno metil, etil, propil, ciclopropil, isopropil, metilamino o un acetamido y R^y es seleccionado de 2-piridil, 4-piridil, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, metil, etil, ciclopropil, isopropil, t-butil, alcoxialquilamino, alcoxialquil, alquilo- o dialquilamino, alquilo- o dialquilaminoalcoxi, acetamido, fenil opcionalmente sustituido, o metoximetil; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, piperidino, o ciclohexo, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con un -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂-N(R⁴)₂,

ES 2 266 095 T3

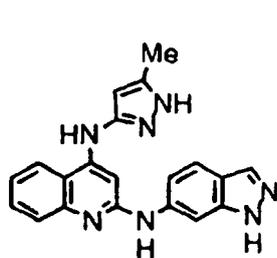
$-\text{NR}^4\text{COR}$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}$, o $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, en donde R es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

- 5 (b) R^1 es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia y Anillo D es un aril de 5-6 miembros o un anillo heteroaril opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de -halo, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONH}(\text{R}^4)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^6\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, o $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$;
- 10 (c) R^2 es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de aril, heteroaril, o un grupo alifático C_{1-6} , y R^2 es hidrógeno; y
- (d) R^3 es seleccionado de -R, -OR, o $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros, y L es -O-, -S-, o -NH-; y
- 15 (e) Anillo D es sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados de -halo, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONH}(\text{R}^4)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, o $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros.
- 20

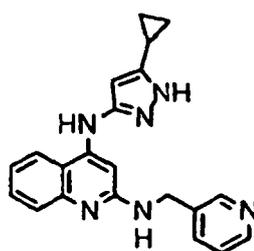
Compuestos de fórmula IVc representativos se muestran abajo en la Tabla 11.

TABLA 11

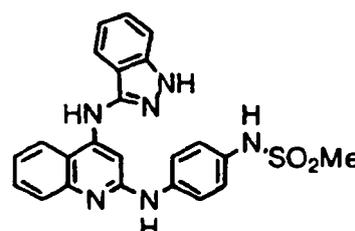
25



IVc-1



IVc-2

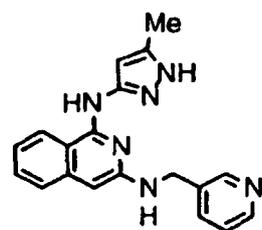


IVc-3

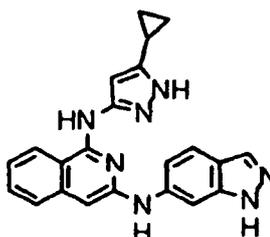
30

35

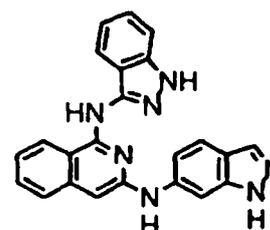
40



IVc-4



IVc-5

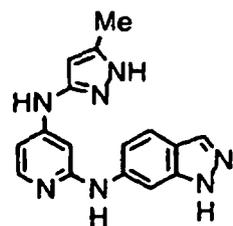


IVc-6

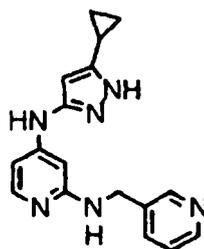
45

50

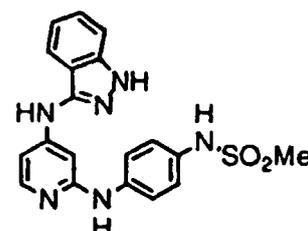
55



IVc-7



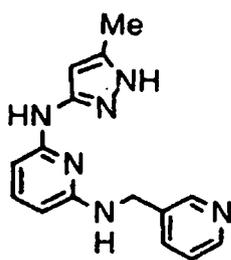
IVc-8



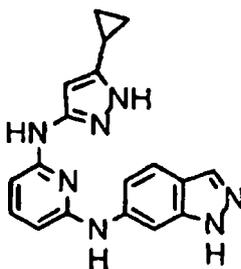
IVc-9

60

65



IVc-10



IVc-11



IVc-12

15 En otra modalidad, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula IVc y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVc o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por Aurora-2 con un inhibidor de Aurora-2.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVc o una composición que comprende dicho compuesto, para utilizar en la inhibición de la actividad de Aurora-2.

25 Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVc o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por GSK-3 con un inhibidor de GSK-3.

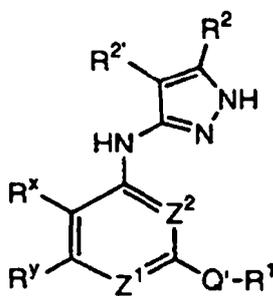
30 Un aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVc o una composición farmacéutica de estos para utilizar en el mejoramiento de la síntesis del glicógeno y/o la disminución de los niveles de glucosa en sangre. Este aspecto es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la producción de proteína Tau hiperfosforilada, la cual es útil en detener o desacelerar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la fosforilación de β -catenina, que es útil para el tratamiento de la esquizofrenia.

35 Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVc o una composición que comprende dicho compuesto para utilizar en la inhibición de la actividad de GSK-3.

40 Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la actividad de Aurora-2 o GSK-3 en una muestra biológica, método que comprende el contacto de la muestra biológica con el inhibidor de Aurora-2 o GSK-3 de fórmula IVc, o una composición farmacéutica de estos, en una cantidad efectiva para inhibir Aurora-2 o GSK-3.

45 Cada uno de los aspectos antes mencionados conducen a la inhibición de Aurora-2 o GSK-3, o el tratamiento de una enfermedad aliviada por estos, preferiblemente se lleva a cabo con un compuesto de fórmula IVc preferido, según lo descrito arriba.

Otra modalidad de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula IVd:



IVd

o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, en donde:

65 Z^1 es nitrógeno o C-R⁸ y Z^2 es nitrógeno o CH, en donde uno de Z^1 o Z^2 es nitrógeno;

Q' es seleccionado de -C(R⁶)₂-, 1,2-ciclopropanodiil, 1,2-ciclobutanodiil, o 1,3-ciclobutanodiil; R^x y R^y son independientemente seleccionados de T-R³ o L-Z-R³, o R^x y R^y son soportados juntos con sus áto-

ES 2 266 095 T3

mos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, T- R^3 , o L-Z- R^3 , y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R^4 ;

R^1 es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de aril, heteroaril, heterociclicil o carbociclicil, dicho heteroaril o un anillo heterociclicil que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionado a partir de un nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por oxo, T- R^5 , o V-Z- R^5 , y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por $-R^4$;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C_{1-4} , en donde cuando Q' es $-C(R^6)_2-$ un grupo metileno de dicha cadena alquilideno C_{1-4} es opcionalmente reemplazado por $-O-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)NH-$, o $-NHCO_2-$;

Z es una cadena alquilideno C_{1-4} ;

L es $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, o $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de $-R$, $-T-W-R^6$, o R^2 y $R^{2'}$ son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^2 y $R^{2'}$ es independientemente sustituido por halo, oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, o $-V-R^6$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es independientemente sustituido por R^4 ;

R^3 es seleccionado de $-R$, $-halo$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (alifático C_{1-6}), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , aril C_{6-10} , un anillo heteroaril que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclicil que tiene 5-10 átomos de anillo;

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$;

cada R^5 es independientemente seleccionado de $-R$, halo, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$;

V es $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, o $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W es $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, o $-CON(R^6)-$;

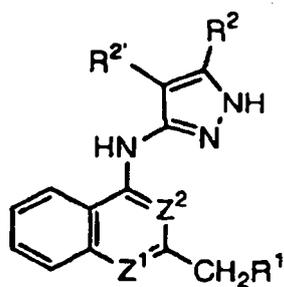
cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido alifático C_{1-4} , o dos grupos R^6 sobre el mismo átomo de nitrógeno son soportados juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclicil o heteroaril de 5-6 miembros;

cada $R^{6'}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} , o dos $R^{6'}$ sobre el mismo átomo de carbono son soportados juntos para formar un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

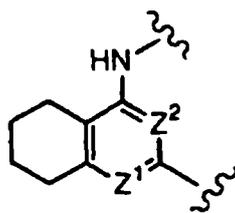
cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^7 sobre el mismo nitrógeno son soportados juntos con el nitrógeno para formar un anillo heterociclicil o heteroaril de 5-8 miembros; y

R⁸ es seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂.

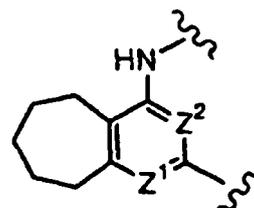
5 Anillos preferidos formados por R^x y R^y de fórmula IVd incluyen un anillo de 5-, 6-, o 7-miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-2 heteroátomos, en donde dicho anillo R^x/R^y es opcionalmente sustituido. Este proporciona un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo de piridina. Sistemas de anillo de piridina de fórmula IVa preferidos se muestran abajo.



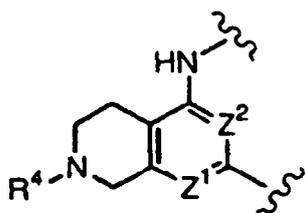
IVd-A



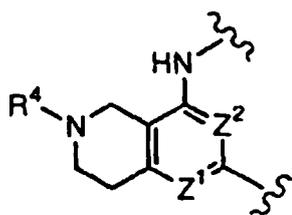
IVd-B



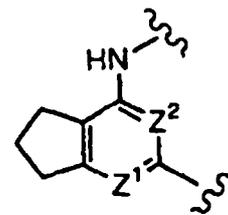
IVd-C



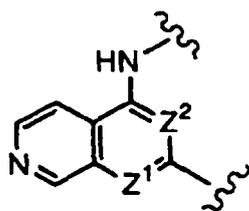
IVd-D



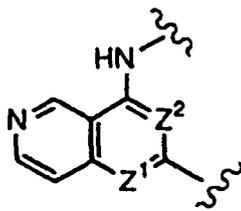
IVd-E



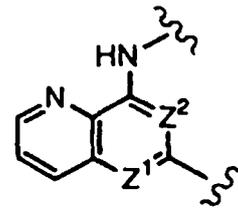
IVd-F



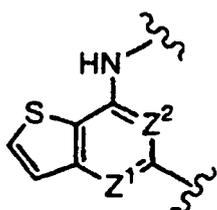
IVd-J



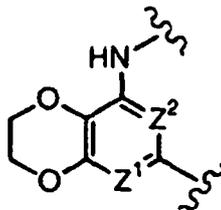
IVd-K



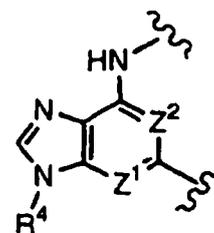
IVd-L



IVd-P

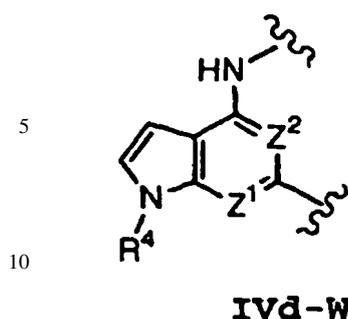


IVd-R



IVd-V

65



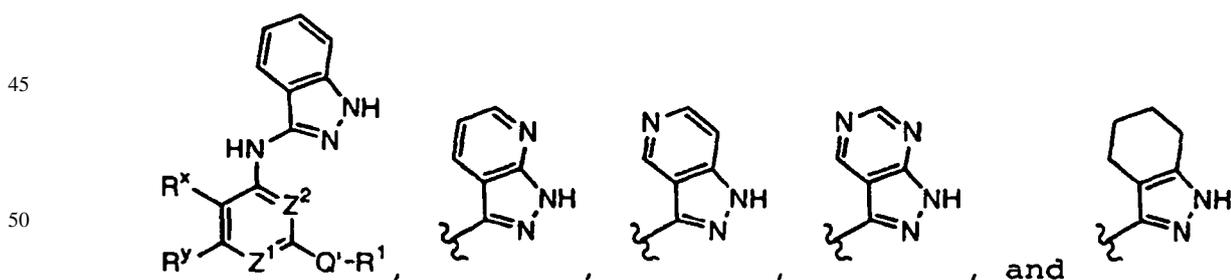
15 Sistemas de anillo de piridina de fórmula IVd más preferidos incluyen IVd-A, IVd-B, IVd-D, IVd-E, IVd-J, IVd-P, e IVd-V, más preferiblemente IVd-A, IVd-B, IVd-D, IVd-E, e IVd-J. Aún más preferidos los sistemas de anillo de piridina de fórmula IVd incluyen aquellos descritos arriba, en donde Z¹ es nitrógeno y Z² es CH.

20 Grupos R^x de fórmula IVd preferidos incluyen hidrógeno, alquilo- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C₁₋₄ tal como metil, etil, ciclopropil, o isopropil.

25 Grupos R^y preferidos de fórmula IVd incluyen T-R³ o L-Z-R³ en donde T es un enlace de valencia o un metileno, L es -O-, -S-, o -N(R⁴)-, -C(R⁶)₂O-, -CO- y R³ es -R, -N(R⁴)₂, o -OR. Ejemplos de grupos R^y preferidos incluyen 2-piridil, 4-piridil, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, metil, etil, ciclopropil, isopropil, t-butil, alcoxilamino tal como metoxetilamino, alcoxilalquil tal como metoximetil o metoxietil, alquilo- o dialquilamino tal como etilamino o dimetilamino, alquilo- o dialquilaminoalcoxi tal como dimetilaminopropiloxi, acetamido, fenil opcionalmente sustituido tal como fenil o fenil halo-sustituido.

30 El anillo formado cuando los grupos R^x y R^y de fórmula IVd son soportados juntos puede ser sustituido o no sustituido. Sustituyentes apropiados incluyen -R, halo, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂, R y R⁴ son como se definieron arriba. Anillos sustituyentes R²/R^{2'} preferidos incluyen -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂-N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ en donde R es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

35 Los grupos R² y R^{2'} de fórmula IVd pueden ser soportados juntos para formar un anillo fundido, de esta manera proporciona un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo de pirazol. Anillos fundidos preferidos incluyen benczo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6- miembros. Estos se ilustran en los siguientes compuestos de fórmula IVd que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:



55 Sustituyentes preferidos en el anillo fundido R²/R^{2'} de fórmula IVd incluyen uno o más de los siguientes: -halo, -N(R⁴)₂, alquilo -C₁₋₄, haloalquilo -C₃₋₄, -NO₂, -O(alquilo -C₁₋₄), -CO₂ (alquilo -C₁₋₄), -CN, -SO₂ (alquilo -C₁₋₄), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂ (alquilo -C₁₋₄), -NHC(O) (alquilo -C₁₋₄), -C(O)NH₂, y -CO (alquilo -C₁₋₄), en donde el (alquilo -C₁₋₄) en un grupo alquilo lineal, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el grupo (alquilo -C₁₋₄) es un metil.

60 Cuando el sistema de anillo de pirazol de fórmula IVd es monocíclico, preferidos grupos R² incluyen hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de aril, heteroaril, o un grupo alifático C₁₋₆. Ejemplos de tales grupos R² preferidos incluyen H, metil, etil, propil, ciclopropil, i-propil, ciclopentil, hidroxipropil, metoxipropil, y benciloxipropil. Un grupo R^{2'} preferido es hidrógeno.

65 Cuando el Anillo D de fórmula IVd es monocíclico, grupos del Anillo D preferidos incluyen fenil, piridil, piridazinil, pirimidinil, y pirazinil.

ES 2 266 095 T3

Cuando el Anillo D de fórmula IVd es bicíclico, grupos del Anillo D bicíclico preferidos incluyen naftil, tetrahidronaftil, indanil, benzimidazolil, quinolinil, indolil, isoindolil, indolinil, benzo[b]furil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benzotiazolil, cinnolinil, ftalazinil, quinazolinil, quinoxazolinil, 1,8-naftiridinil y isoquinolinil.

5 En el Anillo D de fórmula IVd, sustituyentes preferidos T-R⁵ o V-Z-R⁵ incluyen -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, y -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros. Sustituyentes R⁵ más preferidos incluyen -Cl, -Br, -F, -CN, -CF₃, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, 10 -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂ (n-propil), -NHSO₂ (isopropil), -NHCOEt, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO (ciclopropil), -NHCO(isobutil), -NHCOCH₂(morfolina-4-il), -NHCOCH₂CH₂(morfolina-4-il), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morfolina-4-il), -NHCO₂ (t-butil), -NH(alifático C₁₋₄) tal como -NHMe, -N(alifático C₁₋₄)₂ tal como -NMe₂, OH, 15 -O(alifático C₁₋₄) tal como -OMe, alifático C₁₋₄ tal como metil, etil, ciclopropil, isopropil, o t-butil, y -CO₂(alifático C₁₋₄).

Grupos R⁸ preferidos de fórmula IVd, cuando se presentan, incluyen R, OR, y N(R⁴)₂. Ejemplos de R⁸ preferidos incluyen metil, etil, NH₂, NH₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂O, (piperidin-1-il) CH₂CH₂O, y NH₂CH₂CH₂O.

20 Grupos Q' preferidos de fórmula IVd incluyen -C(R⁶)₂- o 1,2-ciclopropanodiil, en donde cada R⁶ es independientemente seleccionado de hidrógeno o metil. Un grupo Q' más preferido es -CH₂-.

25 Compuestos preferidos de fórmula IVd tienen una o más, y más preferiblemente todas, de las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) R^x es hidrógeno, alquilo- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C₁₋₄ y R^y es T-R³ o L-Z-R³, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R³ es -R, -N(R⁴)₂, o -OR; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, 30 de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionado de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R⁴;

35 (b) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia o una unidad de metileno y en donde dicha unidad de metileno es opcionalmente reemplazado por -O-, -NH-, o -S-;

(c) Anillo D es un monocíclico de 5-7 miembros o un anillo aril o heteroaril bicíclico de 8-10 miembros; y

40 (d) R² es -R o -T-W-R⁶ y R^{2'} es hidrógeno, o R² y R^{2'} son soportados juntos para formar un anillo benzo opcionalmente sustituido.

45 Compuestos de fórmula IVd más preferidos tienen una o más, y más preferiblemente todas, de las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) R^y es T-R³ o L-Z-R³ en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R³ es seleccionado de -R, -OR, o -N(R⁴)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, o heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, ciclopento, ciclohexo, ciclohepto, tieno, piperidino, o imidazo, en donde 50 cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formados por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formados por R y R^y es independientemente sustituido por R⁴;

55 (b) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia, y el Anillo D es un monocíclico de 5-6 miembros o un anillo aril o heteroaril bicíclico de 8-10 miembros;

(c) R² es -R y R^{2'} es hidrógeno, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros;

60 (d) R³ es seleccionado de -R, -halo, -OR, o -N(R⁴)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, o heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros, y L es -O-, -S-, o -N(R⁴)-; y

(e) Q' es -C(R⁶)₂- o 1,2-ciclopropanodiil, en donde cada R⁶ es independientemente seleccionado de hidrógeno o metil.

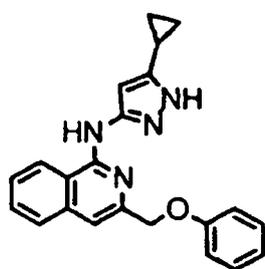
65 Aún más preferidos los compuestos de fórmula IVd tienen una o más, y más preferiblemente todas, de las características seleccionadas del grupo que consiste de:

ES 2 266 095 T3

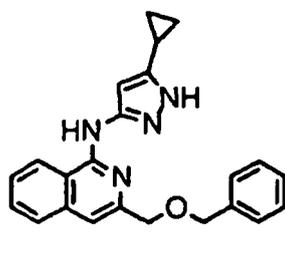
- (a) R^x es hidrógeno metil, etil, propil, ciclopropil, isopropil, metilamino o un acetamido y R^y es seleccionado de 2-piridil, 4-piridil, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, metil, etil, ciclopropil, isopropil, t-butil, alcóxialquilamino, alcóxialquil, alquilo- o dialquilamino, alquilo- o dialquilaminoalcoxi, acetamido, fenil opcionalmente sustituido, o metoximetil; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, piperidino, o ciclohexo, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂-N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, o -SO₂N(R⁴)₂, en donde R es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;
- (b) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia y el Anillo D es un aril de 5-6 miembros o un anillo heteroaril opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionado de -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, o -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂;
- (c) R² es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de aril, heteroaril, o un grupo alifático C₁₋₆, y R^{2'} es hidrógeno; y
- (d) R³ es seleccionado de -R, -OR, o -N(R⁴)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros, y L es -O-, -S-, o -NH-;
- (e) Anillo D es sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados de -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, o -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C₁₋₆, fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros; y
- (f) Q' es -CH₂-.

Compuestos de fórmula IVd representativos se muestran abajo en la Tabla 12.

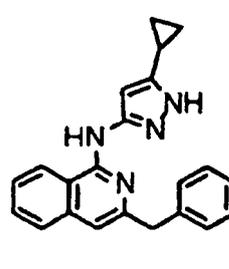
TABLA 12



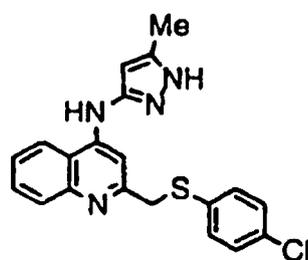
IVd-1



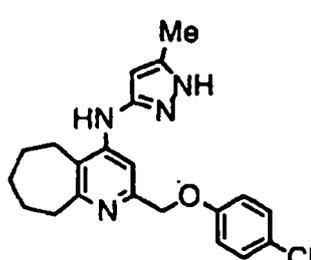
IVd-2



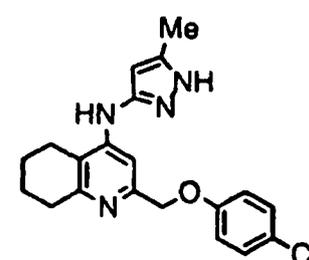
IVd-3



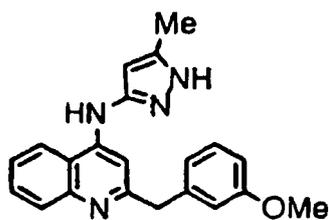
IVd-4



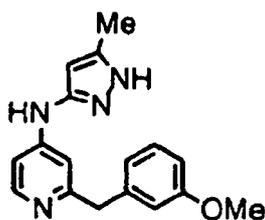
IVd-5



IVd-6



IVd-7



IVd-8

En otra modalidad, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula IVd y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVd o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por Aurora-2 con un inhibidor de Aurora-2.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVd o una composición que comprende dicho compuesto, para utilizar en la inhibición de la actividad de Aurora-2.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVd o una composición farmacéutica de estos, para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por GSK-3 con un inhibidor de GSK-3.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVd o una composición farmacéutica de estos para utilizar en el mejoramiento de la síntesis del glicógeno y/o la disminución de los niveles de glucosa en sangre. Este aspecto es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la producción de proteína Tau hiperfosforilada, que es útil en detener o desacelerar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la fosforilación de β -catenina, que es útil para tratar la esquizofrenia.

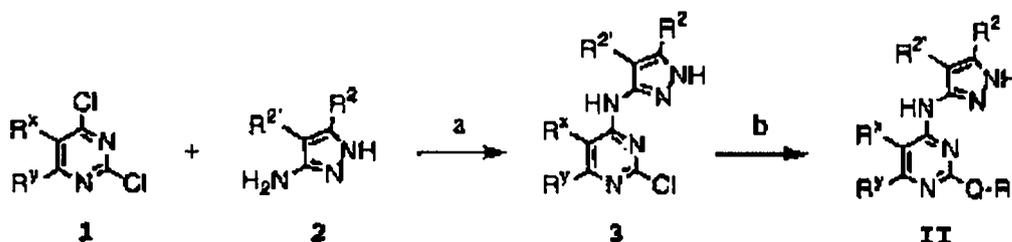
Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IVd o una composición que comprende dicho compuesto, para utilizar en la inhibición de la actividad de GSK-3.

Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la actividad de Aurora-2 o GSK-3 en una muestra biológica, aspecto que comprende el contacto de la muestra biológica con el inhibidor de Aurora-2 o GSK-3 de fórmula IVd, o una composición farmacéutica de estos, en una cantidad efectiva para inhibir Aurora-2 o GSK-3.

Cada uno de los aspectos antes mencionados conducen a la inhibición de Aurora-2 o GSK-3, o el tratamiento de una enfermedad aliviada por esto, preferiblemente se lleva a cabo con un compuesto de fórmula IVd preferido, según lo descrito arriba.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar en general por métodos conocidos por aquellos de habilidad en el oficio para compuestos análogos, según se ilustran por los esquemas generales I-VII, los métodos generales que siguen, y por los ejemplos preparativos de abajo.

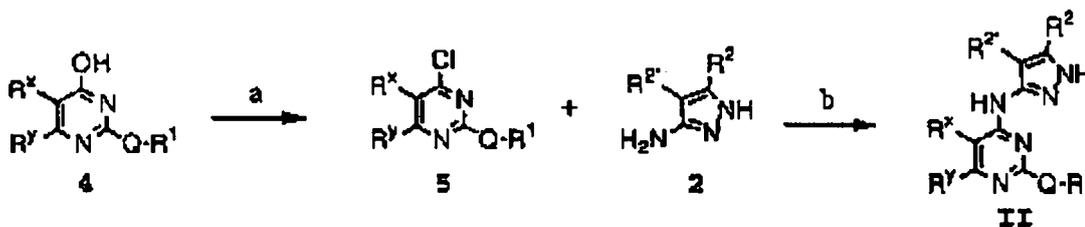
Esquema I



Reactivos : (a) EtOH, Et₃N, temperatura ambiente.; (b) R¹-OH (Q = O) ó R¹-CH₂-M/catalizador (M es Al ó Mg ó Sn, catalizador = Pd⁰ ó Ni⁰)

El esquema I de arriba muestra una ruta general para la preparación de los compuestos presentes. El material inicial dichlorinado 1 se puede preparar utilizando los métodos similares a los aquellos reportados en J. Indian. Chem. Soc., **61**, 690-693 (1984) o en J. Med. Chem., **37**, 3828-3833 (1994). La reacción de 1 con aminopirazol (o un aminoindazol) 2 en una manera como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett., **10**, 11, 1175-1180, (2000) o en J. Het. Chem, **21**, 1161-1167, (1984) proporcionando el intermediario monocloro versátil 3. Las condiciones para desplazar el grupo cloro de 3 por R¹-Q dependerá de la naturaleza de la fracción conectora Q y se conocen generalmente en el campo. Ver, por ejemplo, J. Med. Chem., **38**, 14, 2763-2773, (1995) (donde Q es un N-Link), o Chem. Pharm. Bull., **40**, 1, 227-229, (1992) (S-Link), o J. Het. Chem., **21**, 1161-1167, (1984) (O-Link) o Bioorg. Med. Chem. Lett., **8**, 20, 2891-2896, (1998) (C-Link).

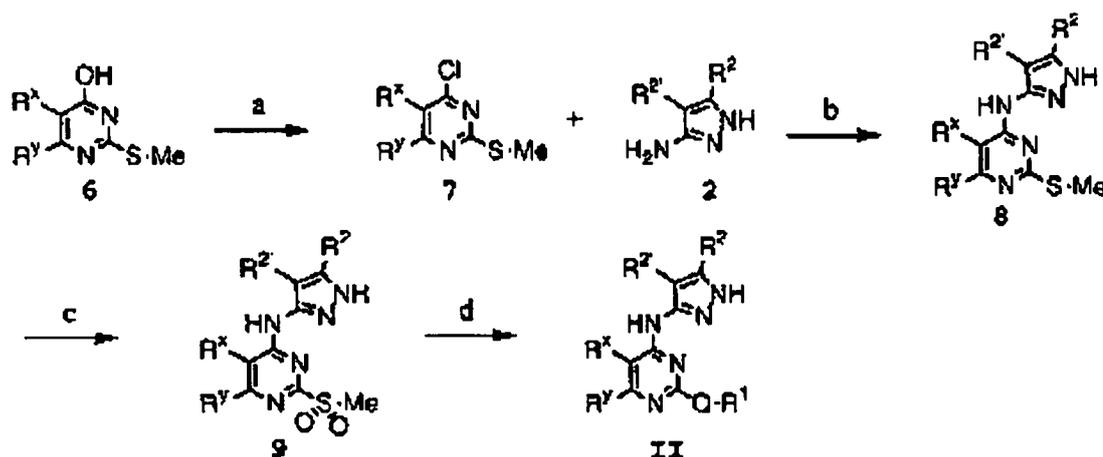
Esquema II



Reactivos: (a) POCl₃, P₂N₃, 110°C; (b) EtOH, Et₃N, :
temperatura ambiente

El esquema II de arriba muestra una ruta alternativa para la preparación de los compuestos presentes. El material inicial 4 se puede preparar de manera similar a esa descrita para compuestos análogos. Ver Chem. Heterocycl. Compd., **35**, 7, 818-820 (1999) (donde Q es un N-Link), Indian J. Chem. Sect. B, **22**, 1, 37-42 (1983) (N-Link), Pestic. Sci., **47**, 2, 103-114 (1996) (O-Link), J. Med. Chem., **23**, 8, 913-918 (1980) (S-Link), or Pharmazie, **43**, 7, 475-476 (1988) (C-Link). La cloración de 4 provee el intermediario 5. Ver J. Med. Chem., **43**, 22, 4288-4312 (2000) (Q es un N-Link), Pestic. Sci., **47**, 2, 103-114 (1996) (O-Link), J. Med. Chem., **41**, 20, 3793-3803 (1998) (S-Link), or J. Med. Chem., **43**, 22, 4288-4312 (2000) (C-Link). El desplazamiento del grupo 4-Cl en el intermediario 5 con aminopirazol (o aminoindazole) 2 para proveer los compuestos de esta invención se puede realizar de acuerdo con métodos conocidos para compuestos análogos. Ver J. Med. Chem., **38**, 14, 2763-2773 (1995) (donde Q es un N-Link), Bioorg. Med. Chem. Lett., **7**, 4, 421-424 (1997) (O-Link), Bioorg. Med. Chem. Lett., **10**, 8, 703-706 (2000) (S-Link), or J. Med. Chem., **41**, 21, 4021-4035 (1998) (C-Link).

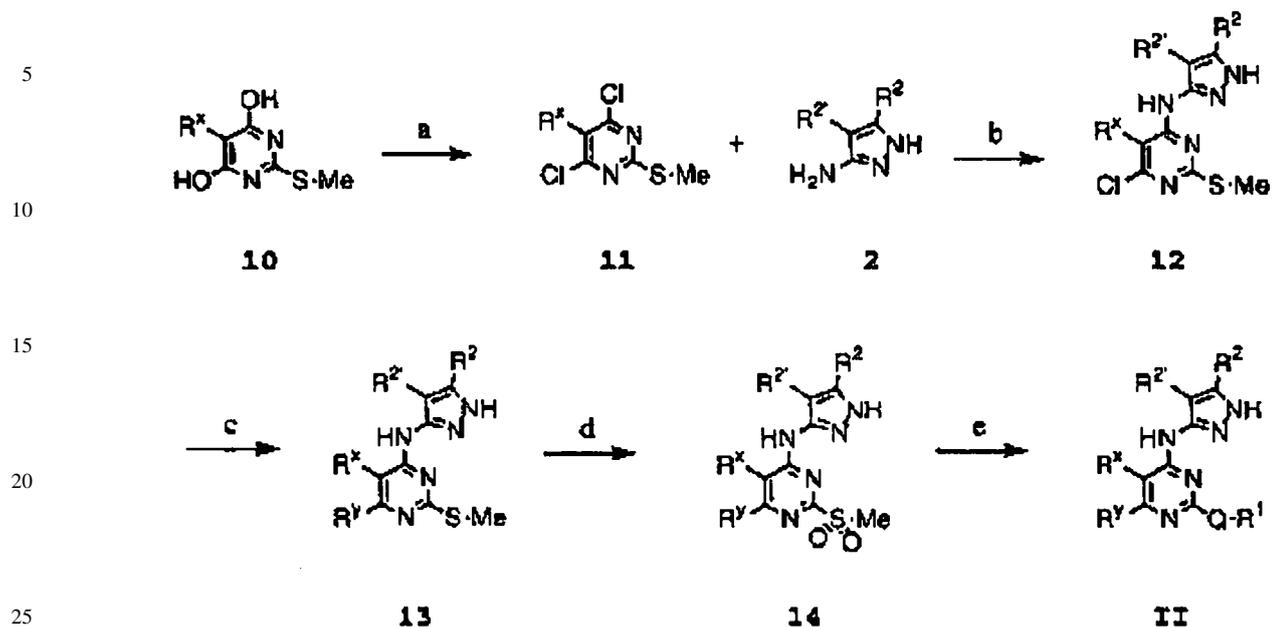
Esquema III



Reactivos : (a) POCl₃; (b) EtOH, Et₃N, temperatura ambiente ; (c)
Oxona ; (d) R¹-QH (Q = S, NH o O) o R¹-CH₂-M/catalizador (M
es Al o Mg o Sn; catalizador = Pd⁰ o Ni⁰)

El esquema III de arriba muestra otra ruta alterna para la preparación de los compuestos presentes. El material inicial 6 se puede clorar para proveer el intermediario 7. El desplazamiento del grupo 4-cloro en 7 con aminopirazol (o aminoindazole) 2 provee el intermediario 8 que, bajo la oxidación del grupo metilsulfanil, provee el metilsulfona 9. El grupo metilsulfonil 9 puede ser desplazado fácilmente con R¹-QH para dar el producto deseado I. Ver J. Am. Chem. Soc., **81**, 5997-6006 (1959) (donde Q es un N-Link) o en Bioorg. Med. Chem. Lett., **10**, 8, 821-826 (2000) (S-Link).

Esquema IV



30

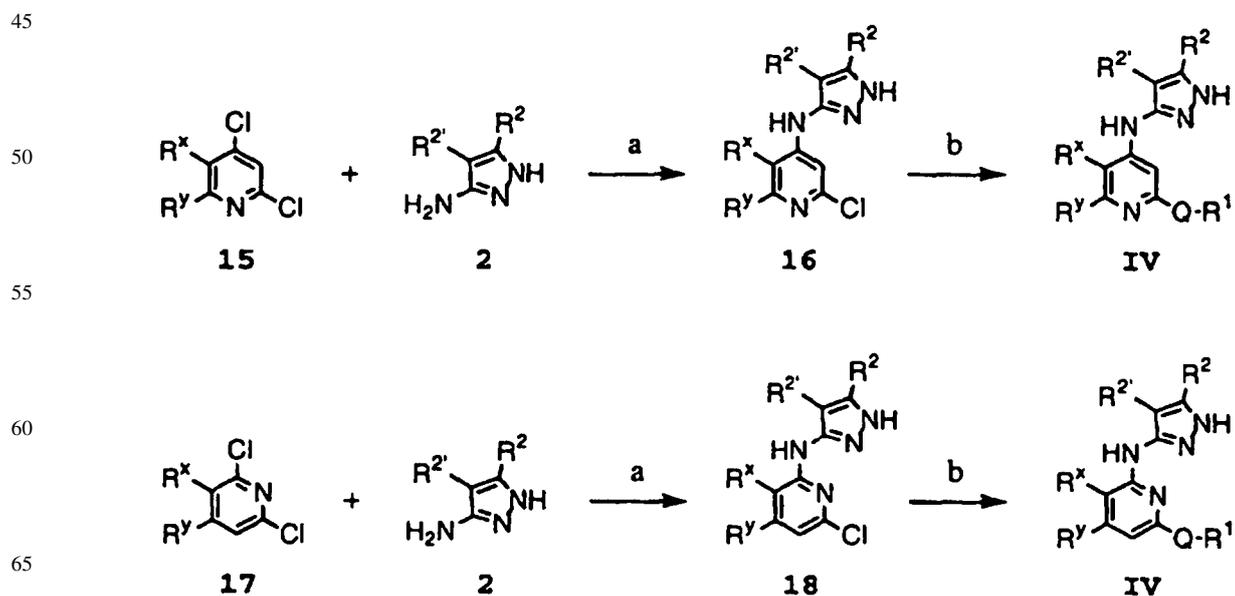
Reactivos: (a) POCl_3 ; (b) EtOH , Et_3N , temperatura ambiente; (c) $\text{R}^y\text{-H}$ ($\text{R} = \text{S}$, NH o O); (d) oxona; (e) $\text{R}^1\text{-QH}$ ($\text{Q} = \text{S}$, NH o O) o $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M}$ /catalizador (M is Al o Mg o Sn , catalizador = Pd^0 o Ni^0)

35

40

El esquema IV de arriba muestra una ruta general para la preparación de los compuestos presentes en donde R^y es un grupo pegado al centro de la pirimidina vía un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. El 4,6-dihidroxi-2-metilsulfanilpirimidina inicial 10 se puede preparar como se describe en J. Med. Chem., 27, 12, 1621-1629 (1984). Los grupos cloro del intermediario 11 se pueden desplazar secuencialmente con aminopirazol (o aminotiazol) 2 y luego con otra amina (o un alcohol o tiol) siguiendo con procedimientos similares a aquellos reportados en US Pat. 2585906 (ICI, 1949). El grupo metilsulfanil de 13 luego se puede oxidar para proveer la metilsulfona 14. El desplazamiento del grupo metilsulfonil de 14 da el producto deseado II.

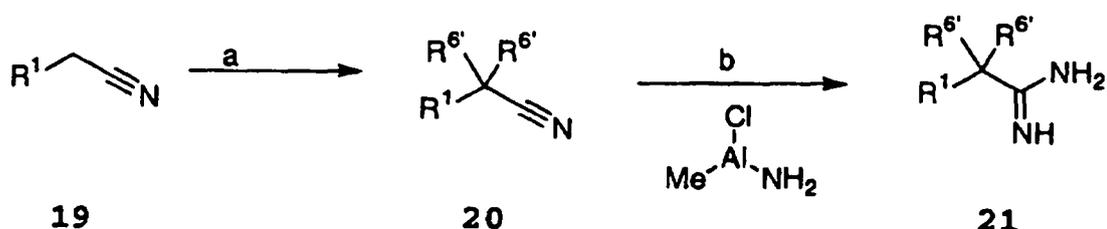
Esquema V



El esquema V arriba muestra rutas generales para la preparación de compuestos de fórmulas IVa, IVb, IVc, e IVd. Los pasos (a) y (b) son análogos a las etapas correspondientes descritas en el Esquema I arriba. Ver *Indian J. Chem. Sect. B*, **34**, 9, **1995**, 778-790; *J. Chem. Soc.*, **1947**, 899-905; *J. Chem. Soc.*, **34**, 9, **1948**, 777-782; y *Indian J. Chem.*, **1967**, 467-470.

Las transformaciones sintéticas mostradas en los Esquemas I-IV arriba se ilustran además por los siguientes métodos.

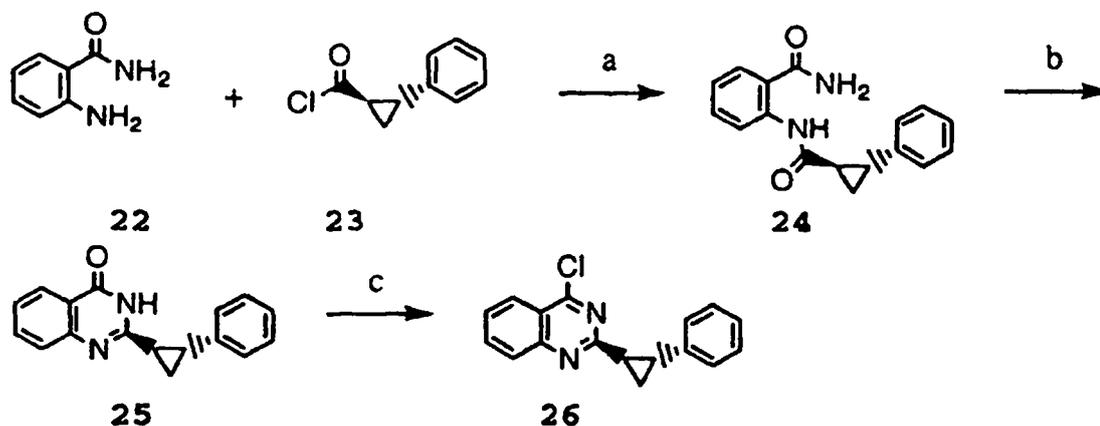
Esquema VI



El Esquema VI arriba muestra una ruta general para la preparación del intermediario guanidina aril utilizado para preparar los compuestos donde Q es $-\text{C}(\text{R}^{6'})_2-$. La mono- o bis-alquilación de 19 en la etapa (a) para preparar el compuesto 20 se puede conseguir mediante el uso de métodos sustancialmente similares a aquellos descritos por Jeffery, J. E., *et al*, *J. Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1996 (21) 2583-2589; Gnecco, D., *et al*, *Org Prep Proced Int*, 1996, 28 (4), 478-480; Fedorynski, M. y Jonczyk, A., *Org Prep Proced Int*, 1995, 27 (3), 355-359; Suzuki, S., *et al*, *Can J Chem*, 1994, 71 (2) 357-361; y Prasad, G., *et al*, *J Org Chem*, 1991, (25), 7188-7190. El método de la etapa (b) para preparar el compuesto 21 a partir del compuesto 20 se puede conseguir mediante el empleo de métodos sustancialmente similares a aquellos descritos por Moss, R., *et al*, *Tetrahedron Lett*, 1995, (48), 8761-8764 y Garigipati, R., *Tetrahedron Lett*, 1990, (14), 1969-1972.

Los intermediarios de guanidina aril preparados de acuerdo con el Esquema VI luego pueden ser utilizados para preparar los compuestos de esta invención por los métodos descritos en los Esquemas I-V de arriba y por métodos conocidos por alguien de habilidad en el oficio.

Esquema VII



El Esquema VII arriba muestra un método general que puede ser utilizado para preparar compuestos de fórmula II en donde Q es 1,2-ciclopropanodiil. El compuesto 26 luego se puede utilizar para preparar los compuestos aminopirazol deseados utilizando los métodos descritos arriba en el Esquema I paso (b).

Método A

A una solución de 2,4-dicloroquinazolina (12.69 g, 63 mmol) y 3-amino-5-metilpirazol (6.18 g, 63 mmol) en etanol (220 mL) se adiciona trietilamina (8.13 mL, 63 mmol) y la mezcla de reacción se agita por 3 horas a temperatura ambiente. El precipitado de color amarillo pálido luego se recolecta por filtración, se lavó con etanol frío y se secó mediante vacío para dar el (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

El (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina preparado arriba (155 mg, 0.6 mmol) y 3-cloroanilina (0.316 mL, 2.99 mmol) se somete a reflujo en ter-butanol (3 mL) sobre 20 h. La mezcla se concentra *in vacuo* y el residuo se suspende en EtOH/H₂O (1 mL/3 mL). Se adiciona K₂CO₃ (83 mg, 0.6 mmol) y la suspensión se agita por

ES 2 266 095 T3

2h a temperatura ambiente. El sólido que forma se recolecta y se seca mediante vacío para dar el producto [2-(3-clorofenilamino)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

Método B

5

Hidruro de sodio (45 mg, 1.12 mmol) en THF (2 mL) se trata con 3-metoxifenol (0.94g, 7.6 mmol) y La mezcla de reacción se agitó hasta que efervescencia termine. El THF se retira *in vacuo* y se adicionó el (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina preparado arriba (150 mg, 0.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 20 h, luego se vertió en K₂CO₃ acuoso y se agitó por 2h a temperatura ambiente. El sólido que se forma se recolectó y recristalizó en etanol para dar el producto [2-(3-metoxifenoxi)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

Método C

15

A una solución de 4-hidroxi-2-fenoximetilquinazolina (2 g, 7.93 mmol) en oxiclورو de fósforo (10 mL) se adicionó tripropilamina (3.02 mL, 15.8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó por 30 minutos a 110°C. El exceso de oxiclورو de fósforo se evaporó *in vacuo*, el residuo se vertió sobre NaHCO₃ acuoso congelado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, filtró y evaporó. El residuo resultante se purificó con cromatografía instantánea (SiO₂, gradiente hexano /AcOEt) para dar 4-cloro-2-fenoximetilquinazolina.

20

A una solución del 4-cloro-2-fenoximetilquinazolina (0.5 g, 1.85 mmol) en THF (30 mL) se le adiciona 3-amino-5-ciclopropilpirazol (0.47 g, 3.69 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C por 24 horas. El solvente se evaporó y se adicionó etanol. Se forma un sólido de color blanco y se recolecta por filtración y se secó mediante vacío para dar (5-ciclopropil-2*H*-pirazol-3-il)-(2-fenoximetil-quinazolin-4-il)-amina.

25 Método D

30

A una solución del (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-ciclopropil-2*H*-pirazol-3-il)-amina preparado arriba (123 mg, 0.43 mmol) en THF (5 mL) se le adicionó NiCl₂ (dppp) (12 mg, 2.1.10⁻⁵ mol), seguido por 1M cloruro de bencilmagnesio en THF (2.15 mL, 2.15 mmol). La solución se calentó a 50°C por 20 horas y la mezcla de reacción luego se detiene con NH₄Cl acuoso y el producto se extrajo en acetato de etilo. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea para producir el deseado (2-bencil-quinazolin-4-il)-(5-ciclopropil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

Método E

35

Una solución de (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina (200 mg, 0.77 mmol) y 4-acetamidotiofenol (644 mg, 3.85 mmol) se somete a reflujo en ter-butanol (3 mL) sobre un periodo de 20 horas. Se adicionó dietiléter (10 mL) a la mezcla y se forma un sólido que se recolecta por filtración. Este sólido se suspende en EtOH/H₂O (1 mL/ 3 mL), luego se adicionó K₂CO₃ (110 mg, 0.8 mmol) y la suspensión se agitó por 2h a temperatura ambiente. Se forma un sólido y se recolectó y secó mediante vacío para dar el producto [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

40

Método F

45

A una solución de 2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (500 mg, 2.46 mmol) y 3-amino-5-ciclopropilpirazol (303 mg, 2.46 mmol) en DMF (10 mL) se le adicionó trietilamina (0.357 mL, 2.56 mmol) seguido por yoduro de sodio (368 mg, 2.46 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C por 20 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, gradiente hexano/AcOEt) para dar (2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-(5-ciclopropil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

50

El (2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-(5-ciclopropil-2*H*-pirazol-3-il)-amina preparado arriba se hace reaccionar con 2-naftaleno mercaptano según se describió en el Método L para producir el deseado (5-ciclopropil-2*H*-pirazol-3-il)-[2-(naftalen-2-ilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-amina.

55 Método G

60

Una solución de (5-ciclopropil-2*H*-pirazol-3-il)-[2-(3-metoxicarbonoilfenilsulfanil)-quinazolin-4-il]-amina (110 mg, 0.26 mmol) en una mezcla de THF/agua (1/1, 10 mL) se trata con LiOH 1M (0.75 mL, 0.75 mmol). La mezcla se agitó por 20 horas a temperatura ambiente y luego se neutralizó con HCl 1M (0.75 mL, 0.75 mmol). Se forma un sólido y se recolecta por filtración para proveer el deseado [2-(3-carboxifenilsulfanil)-quinazolin-4-il]-(5-ciclopropil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

Método H

65

Una solución de [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-7-metoxi-quinazolin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina (23 mg, 5.54.10⁻⁵ mol) en dicloroetano (3 mL) se trató con BBr₃ 1M en diclorometano (222 μL, 2.21.10⁻⁴ mol). La mezcla se calentó a 80°C por 4 horas antes se adicionó BBr₃ 1M en DCM (222 μL, 2.21.10⁻⁴ mol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C por 3 horas más. El solvente se evaporó y se adicionó metanol al residuo para apagar el BBr₃ residual.

ES 2 266 095 T3

El solvente se evaporó *in vacuo* y se repite esta operación 3 veces. Se adicionó HCl 1M (2 mL) al residuo sólido y la suspensión se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. El sólido se recolecta por filtración y se suspende en una mezcla de agua/EtOH (3/1, 8 mL). La mezcla se neutraliza con NaHCO₃ y se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. El sólido luego se recolectó por filtración, se enjuagó con agua y dietil éter para dar el deseado [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-7-hidroxi-quinazolin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

Método I

A una solución de [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-7-hidroxi-quinazolin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina (32 mg, 7.87.10⁻⁵ mol) en DMF (1 mL) se adicionó carbonato de potasio (65 mg, 4.72.10⁻⁴ mol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C. Se adiciona luego N-(3-cloropropil) morfolina (39 mg, 2.36.10⁻⁴ mol) y la mezcla se agitó a 80°C por 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea para proveer el deseado [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-7-(3-morfolina-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

Método J

A una solución de [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-7-nitroquinazolin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina (147 mg, 3.38.10⁻⁴ mol) en metanol (5 mL) se adicionó Pd/C 10% (40 mg) y la mezcla de reacción se trató con hidrógeno a presión de balón a 45°C por 20 horas. El catalizador se filtró a través de una almohadilla de celite que luego se lavó con HCl diluido. El filtrado de color amarillo combinado se evaporó y el residuo sólido resultante se cristalizó a partir de metanol para proveer el deseado [2-(4-acetamido-fenilsulfanil)-7-hidroxi-aminoquinazolin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

Método K

[2-(4-Acetamido-fenilsulfanil)-7-nitroquinazolin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina (182 mg, 4.18.10⁻⁴ mol) se disolvió en una mezcla de EtOH/agua/AcOH (25/10/1, 36 mL) y la reacción se calentó a 90°C. Se adicionó polvo de hierro (93 mg) y la mezcla se agitó a 90°C por 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla se lavó con metanol y el filtrado combinado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, gradiente DCM/MeOH) para dar el deseado (2-(4-acetamido-fenilsulfanil)-7-aminoquinazolin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

Método L

A una solución de 2,4-dicloro-6-fenil-pirimidina (300 mg, 1.33 mmol) y 3-amino-5-metilpirazol (129 mg, 1.33 mmol) en DMF (7 mL) se le adicionó trietilamina (195 µL, 1.40 mmol) seguido por yoduro de sodio (200 mg, 1.33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 15 horas a 90°C. La solución resultante se somete a partición entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, luego se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró en metanol y el sólido de color blanco resultante se recolectó por filtración para proveer (2-cloro-6-fenil-pirimidin-4-il)-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina (236 mg, 62%).

El (2-cloro-6-fenil-pirimidin-4-il)-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina (60 mg, 0.21 mmol) preparado arriba se combinó con 4-acetamidotiofenol (176 mg, 1.05 mmol) en ter-butanol (5 mL) y la mezcla se calentó a reflujo por 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a partición entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, gradiente DCM/MeOH) para proveer [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-6-fenilpirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina (74 mg, 85%)

Método M

A una suspensión de 4,6-dihidroxi-mercaptopirimidina (8 g, 55 mmol) en una mezcla de EtOH/agua (1/1, 140 mL) se adicionó NaOH (2.33 g, 58.3 mmol) seguido por cloruro de 4-metoxibencil (7.90 mL, 58.3 mmol). La solución se agitó por 1.5 horas a 60°C y luego a temperatura ambiente por 6 horas más. El precipitado de color blanco resultante se recolecta por filtración para dar 4,6-dihidroxi-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pirimidina.

El 4,6-dihidroxi-2-(4-metoxibencilsulfanil)-pirimidina, preparado arriba (2.5 g, 9.46 mmol) se suspende en POCl₃ (20 mL), y se adicionó gota a gota tripropilamina (3.60 mL, 18.9 mmol) a la mezcla. La reacción luego se calentó a 110°C por 4 horas. La solución marrón se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se vertió sobre NaHCO₃ congelado y el producto luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, gradiente hexano/AcOEt) para dar 4,6-dicloro-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pirimidina.

A una solución del 4,6-dicloro-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pirimidina preparado arriba (915 mg, 3.04 mmol) y 3-amino-5-metilpirazol (310 mg, 3.19 mmol) en BuOH (20 mL) se le adicionó diisopropiletilamina (0.56 mL, 3.19 mmol) seguido por yoduro de sodio (455 mg, 3.04 mmol). La mezcla de reacción se agita por 15 horas a 120°C. El solvente se retiró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, gradiente hexano/AcOEt) para dar [6-cloro-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

ES 2 266 095 T3

El [6-cloro-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina preparado arriba (500 mg, 1.38 mmol) en 1-metilpiperazina (10 mL) se calentó a 130°C por 15 horas. El solvente luego se retira *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, gradiente diclorometano/MeOH) para dar el producto deseado [2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

5

Método N

Una solución de [2-(4-acetamidofenil-sulfanil)-6-(4-metoxifenil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina (100 mg, 2.24.10⁻⁴ mol) en dicloroetano (5 mL) se trató con BBr₃ 1M en DCM (896 μL, 8.96.10⁻⁴ mol). La mezcla luego se calentó a 80°C por 4 horas antes se adicionó BBr₃ 1M en DCM (896 μL, 8.96.10⁻⁴ mol) se adicionó. La mezcla de reacción luego se calentó a 80°C por más de 3 horas. El solvente se evaporó y se adicionó metanol al residuo para apagar cualquier BBr₃ residual. El solvente se evaporó *in vacuo* y su etapa de evaporación se repitió 3 veces. Se adicionó HCl 1M (8 mL) al residuo sólido y la suspensión se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. El sólido se recolecta por filtración y se suspende en una mezcla de agua/EtOH (3/1, 24 mL). La mezcla se neutraliza con NaHCO₃ y se agita por 2 horas a temperatura ambiente. Luego el sólido se recolectó por filtración, se enjuagó con agua y con dietil éter para dar [2-(4-acetamido-fenil-sulfanil)-6-(4-hidroxifenil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-irazol-3-il)-amina.

15

A una solución del [2-(4-acetamido-fenil-sulfanil)-6-(4-hidroxifenil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina preparado arriba (70 mg, 1.62.10⁻⁴ mol) en DMF (3 mL) se le adicionó carbonato de potasio (134 mg, 9.71.10⁻⁴ mol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C antes se le adicionó 1-dimetilamino-3-cloropropan clorhidrato (77 mg, 4.86.10⁻⁴ mol). La mezcla se agitó a 80°C por 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para proveer el producto deseado {2-(4-acetamido-fenil-sulfanil)-6-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-pirimidin-4-il}-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

20

25

Método O

A una solución de [6-metoxicarbonoil-2-(4-propionilamino-fenil-sulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina (2 g, 4.85 mmol) en THF (100 mL) se le adicionó borohidruro de litio (0.32 g, 14.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C por 1.5 horas. Luego la reacción se detiene con HCL diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo sólido se trituró en acetato de etilo y el sólido de color blanco resultante se recolecta por filtración para dar el producto deseado [6-hidroximetil-2-(4-propionilamino-fenil-sulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

30

35

Método P

A una solución de 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina (5 g, 25.6 mmol) y 3-amino-5-metilpirazol 2.61 g, 26.9 mmol) en BuOH (60 mL) se le adicionó diisopropiletilamina (4.69 mL, 26.9 mmol) seguido por yoduro de sodio (3.84 g, 25.6 mmol). La mezcla de reacción se agita por 15 horas a 120°C. El solvente luego se retira *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, gradiente hexano/AcOEt) para dar [6-cloro-2-metilsulfanilpirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

40

El [6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina preparado arriba (2.42 g, 9.46 mmol) se calentó en morfolina (10 mL) a 130°C por 15 horas. Luego el solvente se retiró *in vacuo* y el residuo sólido se trituró en EtOH y se recolectó por filtración para dar [2-metilsulfanil-6-(morfolina-4-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

45

A una suspensión del [2-metilsulfanil-6-(morfolina-4-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina preparado arriba (500 mg, 1.63 mmol) en MeOH (10 mL) se le adicionó una solución de oxono (3.0 g) en agua (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas y La mayoría del solvente se evaporó. El residuo se somete a partición entre DCM y NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, filtró y evaporó. El residuo se trituró en MeOH y el sólido de color blanco resultante se recolecta por filtración para dar el [2-metilsulfonil-6-(morfolina-4-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

50

55

El [2-metilsulfonil-6-(morfolina-4-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina preparado arriba (178 mg, 0.52 mmol) y 4-acetamidotiofenol (176 mg, 1.05 mmol) se someten a reflujo en ter-butanol (5 mL) sobre 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a partición entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar el producto deseado [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-6-(morfolina-4-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina.

60

Para poder entender más completamente la invención descrita en esta, se disponen los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos Ejemplos únicamente tienen propósitos ilustrativos y no deben ser interpretados como limitación de esta invención de ninguna manera.

65

ES 2 266 095 T3

Ejemplos sintéticos

Los siguientes métodos de HPLC se utilizaron en el análisis de los compuestos según se especifica en los Ejemplos Sintéticos publicados abajo. Según se utiliza en esta, El término “Rt” se refiere al tiempo de retención observado del compuesto utilizando el método específico de HPLC.

HPLC-Método A:

Columna: C18, 3 μ m, 2.1 X 50 mm, “Lighting” por Junos Chromatography.

Gradiente: 100% agua (que contiene 1% acetonitrilo, 0.1% TFA) a 100% acetonitrilo (que contiene 0.1% TFA) durante 4.0 min, mantener a 100% acetonitrilo por 1.4 min y regresar a las condiciones iniciales. Total del tiempo de corrida 7.0 min. Rata de flujo: 0.8 mL/min.

HPLC-Método B:

Columna: C18, 5 μ m, 4.6 X 150 mm “Dynamax” por Rainin

Gradiente: 100% agua (que contiene 1% acetonitrilo, 0.1% TFA) a 100% acetonitrilo (que contiene 0.1% TFA) durante 20 min, mantener a 100% acetonitrilo por 7.0 min y regresar a las condiciones iniciales. Total del tiempo de corrida 31.5 min. Rata de flujo: 1.0 mL/min.

HPLC-Método C:

Columna: Ciano, 5 μ m, 4.6 X 150 mm “Microsorb” por Varian.

Gradiente: 99% agua (0.1% TFA), 1% acetonitrilo (que contiene 0.1% TFA) a 50% agua (0.1% TFA), 50% acetonitrilo (que contiene 0.1% TFA) durante 20 min, mantener por 8.0 min y regresar a las condiciones iniciales. Total del tiempo de corrida 30 min. Rata de flujo: 1.0 mL/min.

HPLC-Método D:

Columna: Waters (YMC) ODS-AQ 2.0 x 50 mm, S5, 120A.

Gradiente: 90% agua (0.2% Ácido fórmico), 10% acetonitrilo (que contiene 0.1% Ácido fórmico) a 10% agua (0.1% Ácido fórmico), 90% acetonitrilo (que contiene 0.1% ácido fórmico) durante 5.0 min, mantener por 0.8 min y regresar a las condiciones iniciales. Total del tiempo de corrida 7.0 min. Rata de flujo: 1.0 mL/min.

HPLC-Método E:

Columna: 50 x 2.0 mm Hypersil C18 BDS; 5 μ m

Gradiente: elusión 100% agua (0.1% TFA), a 5% agua (0.1% TFA), 95% acetonitrilo (que contiene 0.1% TFA) durante 2.1 min, regresar a las condiciones iniciales después de 2.3 min. Rata de flujo: 1 mL/min.

Experimentación biológica

La actividad de los compuestos como inhibidores de proteína quinasa pueden ser analizados *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. En ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de ya sea la actividad de fosforilación o una actividad ATPase de la actividad de la proteína quinasa. Alternado en ensayos cuantitativos *in vitro* la habilidad del inhibidor para unir a la proteína quinasa. El ligador inhibidor puede ser medido por radiomarcación del inhibidor previo al enlace, el aislamiento del complejo inhibidor/proteína quinasa y la determinación de la cantidad de enlace radiomarcador. De manera alterna, la unión del inhibidor puede ser determinada por la corrida de un experimento de competición donde nuevos inhibidores se incuban con el enlace de la proteína quinasa por conocidos radioligandos.

Experimentación biológica ejemplo 1

Determinación de K_i para la inhibición de GSK-3

Los compuestos se seleccionaron por su habilidad para inhibir la actividad de GSK-3 β (AA 1-420) utilizando un sistema de enzima acoplado estándar (Fox *et al.* (1998) Proteína Sci. 7, 2249). Las reacciones se realizaron en una solución que contiene 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 300 μ M NADH, 1 mM DTT y 1.5% DMSO. Las concentraciones del sustrato final en el ensayo fueron 20 μ M ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) y 300 μ M péptido (HSSPHQS (PO₃H₂) EDEEE, American Péptido, Sunnyvale, CA). Las reacciones se realizaron a 30°C y 20 nM GSK-3 β . Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzima acoplado fueron 2.5 mM fosfoenolpiruvato, 300 μ M NADH, 30 μ g/ml de piruvato quinasa y 10 μ g/ml de lactato dehidrogenasa.

ES 2 266 095 T3

Se prepara una solución reguladora stock de ensayo, que contiene todos los reactivos enumerados arriba con la excepción de ATP y el compuesto prueba de interés. La solución reguladora stock de ensayo (175 μ l) se incubó en una placa de 96 pozos con 5 μ l del compuesto prueba de interés en concentraciones finales abarcando de 0.002 μ M a 30 μ M a 30°C por 10 min. Típicamente, una titulación de 12 puntos se realizó por preparación de diluciones seriales (a partir de 10 mM del compuesto stock) con DMSO de los compuestos prueba en placas hijas. La reacción se inició mediante la adición de 20 μ l de ATP (concentración final 20 μ M). Tasas de reacción se obtuvieron utilizando un lector de placa Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) sobre 10 min a 30°C. Los valores de K_i se determinaron de la tasa de datos como una función de la concentración del inhibidor.

10 Experimentación biológica ejemplo 2

Determinación de K_i por la inhibición de Aurora-2

Los compuestos se seleccionaron de la siguiente manera por su habilidad para inhibir la Aurora-2 utilizando un ensayo de enzima acoplado estándar (Fox *et al* (1998) Proteína Sci 7, 2249).

A una solución reguladora stock de ensayo que contiene 0.1M HEPES 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2.5 mM fosfoenolpiruvato, 300 mM NADH, 30 mg/ml piruvato quinasa, 10 mg/ml lactato dehidrogenasa, 40 mM ATP, y 800 μ M péptido (LRRASLG, American Péptido, Sunnyvale, CA) se le adicionó una solución de un compuesto de la presente invención en DMSO a una concentración final de 30 μ M. La mezcla resultante se incubó a 30°C por 10 min. La reacción se inició mediante la adición de 10 μ L de solución stock de Aurora-2 para dar una concentración final de 70 nM en el ensayo. Los índices de reacción se obtuvieron monitoreando la absorbancia a 340 nm durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C utilizando un lector de placa BioRad Ultramark (Hercules, CA). Los valores K_i se determinaron de la proporción de datos en función de la concentración del inhibidor.

25 Experimentación biológica ejemplo 3

Ensayo de inhibición de CDK-2

Los compuestos se seleccionaron de la siguiente manera por su habilidad para inhibir la CDK-2 utilizando un ensayo de enzima acoplado estándar (Fox *et al* (1998) Proteína Sci 7, 2249).

A una solución reguladora stock de ensayo que contiene 0.1M HEPES 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2.5 mM fosfoenolpiruvato, 300 mM NADH, 30 mg/ml piruvato quinasa, 10 mg/ml lactato dehidrogenasa, 100 mM ATP, y 100 μ M péptido (MAHHHRSPRKRAKKK, American Péptido, Sunnyvale, CA) se adicionó una solución de un compuesto de la presente invención en DMSO a una concentración final de 30 μ M. La mezcla resultante se incubó a 30°C por 10 min.

La reacción se inició por la adición de 10 μ L de solución stock de CDK-2/Ciclina A para dar una concentración final de 25 nM en el ensayo. Los índices de reacción se obtuvieron por monitoreo de la absorbancia a 340 nm un tiempo de lectura de 5-minutos a 30°C utilizando un lector de placa BioRad Ultramark (Hercules, CA). Los valores de K_i se determinaron de la proporción de datos en función de la concentración del inhibidor.

45 Experimentación biológica ejemplo 4

Ensayo de inhibición ERK

Los compuestos se ensayaron para la inhibición de ERK2 mediante un ensayo de enzima-acoplada espectrofotométrico (Fox *et al* (1998) Proteína Sci 7, 2249). En este ensayo, una concentración fija de ERK2 activada (10 nM) se incubó con varias concentraciones del compuesto en DMSO (2.5%) por 10 min. a 30°C en solución reguladora HEPES 0.1 M, pH 7.5, que contiene $MgCl_2$ 10 mM, fosfoenolpiruvato 2.5 mM, NADH 200 μ M, piruvato quinasa 150 μ g/mL, lactato dehidrogenasa 50 μ g/mL, y péptido erk2ide 200 μ M. La reacción se inició mediante la adición de 65 ATP μ M. se monitoreo el índice de disminución de la absorbancia a 340 nm. La IC_{50} se evaluó de la proporción de datos en función de la concentración del inhibidor.

55 Experimentación biológica ejemplo 5

Ensayo de inhibición de AKT

Los compuestos se seleccionaron por su habilidad para inhibir la AKT utilizando un ensayo de enzima acoplado estándar (Fox *et al.*, Proteína, Sci., (1998) 7, 2249). Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 100 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM y DMSO al 1.5%. Las concentraciones finales del sustrato en el ensayo fueron de 170 μ M ATP (Sigma Chemicals) y 200 μ M péptido (RPRAATF, American Péptido, Sunnyvale, CA). Los ensayos se realizaron a 30°C y 45 nM AKT. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzima acoplado fueron fosfoenolpiruvato 2.5 mM, NADH 300 μ M, piruvato quinasa 30 μ g/ML y lactato dehidrogenasa 10 μ g/ml.

ES 2 266 095 T3

Se preparó una solución reguladora stock de ensayo que contiene todos los reactivos enumerados arriba, con la excepción de AKT, DTT, y el compuesto prueba de interés. 56 μl de la solución stock se colocaron en una placa de 384 pozos seguido por la adición de 1 μl de DMSO stock 2 mM que contiene el compuesto prueba (concentración final del compuesto 30 μM). La placa se pre-incubó por aproximadamente 10 minutos a 30°C y la reacción se inició mediante la adición de 10 μl de la enzima (concentración final 45 nM) y DTT 1 mM. Los índices de reacción se obtuvieron empleando un lector de placa BioRad Ultramark (Hercules, CA) durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C. Los compuestos que muestran la inhibición mayor del 50% frente a los pozos de los estándares que contienen la mezcla ensayo y DMSO sin el compuesto prueba se titularon para determinar los valores de IC_{50} .

10 Experimentación biológica ejemplo 6

Ensayo de inhibición de Src

15 Los compuestos se evaluaron como inhibidores de quinasa Src humana empleando ya sea un ensayo basado en radioactividad o un ensayo espectrofotométrico.

Ensayo A de Inhibición Src: Ensayo basado en Radioactividad

20 Los compuestos se ensayaron como inhibidores de recombinante humano de cuerpo entero quinasa Src (del Upstate Biotechnology, cat. no. 14-117) expresados y purificados de las células báculo virus. La actividad quinasa Src se monitoreo por la siguiente incorporación de ^{33}P del ATP en la tirosina de un sustrato de polímeros poli Glu-Tyr tomados al azar, de composición, Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, cat. no. P-0275). Las siguientes fueron las concentraciones finales de los componentes de ensayo: HEPES 0.05 M, pH 7.6, MgCl_2 10 mM, DTT 2 mM, BSA 0.25 mg/ml, 10 μM ATP (1-2 μCi ^{33}P -ATP por reacción), 5 mg/ml poli Glu-Tyr, y 1-2 unidades de recombinante humano quinasa Src. 25 En un ensayo típico, todos los componentes de la reacción con la excepción de ATP se pre-mezclaron y se dividieron en alícuotas en los pozos de la palca de ensayo. Los inhibidores disueltos en DMSO se adicionaron a los pozos para dar una concentración final de DMSO del 2.5%. La placa de ensayo se incubó a 30°C por 10 min antes se inició la reacción con ^{33}P -ATP. Después de 20 min de reacción, las reacciones se apaga con 150 μl de ácido tricloroacético al 10% (TCA) que contiene Na_3PO_4 20 mM. La muestras apagadas luego se transfirieron a una placa de filtración de 30 96-pozos (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, cat no. 7700-3310) instalada sobre una a placa de filtración con distribuidor de vacío. 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 adicionó 200 μl del fluido de centelleo a cada pozo. Las capas se sellaron y la cantidad de radioactividad asociada con los filtros se cuantificó en un contador de centelleo TopCount. La radioactividad incorporada se registro en función de la concentración del inhibidor. Los datos se ajustaron a un modelo de cinética de inhibición competitivo para conseguir el K_i para el compuesto. 35

Ensayo B de Inhibición Src: Ensayo Espectrofotométrico

40 El ADP producido a partir del ATP mediante la fosforilación del recombinante humano quinasa Src-catalizada del sustrato poli Glu-Tyr sustrato se cuantificó utilizando un ensayo de enzima acoplado (Fox *et al* (1998) Proteína Sci 7, 2249). En este ensayo una molécula de NADH se oxida a NAD para cada molécula del ADP producido en la reacción de quinasa. La desaparición de NADH puede ser convenientemente seguida a 340 nm.

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

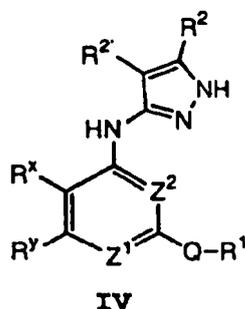
50 En un ensayo típico, todos los componentes de la reacción con la excepción del ATP fueron pre-mezclados y se dividieron en alícuotas en los pozos de la placa de ensayo. Los inhibidores disueltos en DMSO se adicionaron a los pozos para dar una concentración final de DMSO del 2.5%. La placa de ensayo se incubó a 30°C por 10 min antes se inició la reacción con ATP 100 μM . La absorbancia cambio a 340 nm con tiempo, el índice de la reacción, se monitoreo en un lector de placa con dispositivo molecular. Los datos de la proporción en función de la concentración del inhibidor se ajustaron a un modelo de cinética de inhibición competitivo para conseguir el K_i para el compuesto. 55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

Z¹ es nitrógeno o C-R⁸ y Z² es nitrógeno o CH, en donde únicamente uno de Z¹ o Z² es nitrógeno;

Q es seleccionado de -N(R⁴)-, -O-, -S-, -C(R⁶)₂-, 1,2-ciclopropanodiil, 1,2-ciclobutanodiil, o 1,3-ciclobutanodiil;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T-R³ o L-Z-R³, o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de anillo de 5-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionado de un oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R⁴;

R¹ es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de aril, heteroaril, heterociclil o carbociclil, dicho heteroaril o un anillo heterociclil que tiene 1-4 heteroátomos del anillo seleccionado de un nitrógeno, oxígeno o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno del anillo sustituible del Anillo D es independientemente sustituido por -R⁴;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C₁₋₄, en donde cuando Q es -CH(R⁶)-, una unidad de metileno de dicha cadena alquilideno C₁₋₄ es opcionalmente reemplazado por -O-, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO²-, -SO²NH-, -NHSO²-, -CO²-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, o -NHCO₂-;

Z es una cadena alquilideno C₁₋₄;

L es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶), o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

R² y R^{2'} son independientemente seleccionados de -R, -T-W-R⁶, o R² y R^{2'} son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o un azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R² y R^{2'} son independientemente sustituido por un halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, o -V-R⁶, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R² y R^{2'} es independientemente sustituido por R⁴;

R³ es seleccionado de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁷)₂;

cada R es independientemente seleccionado de un hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, un anillo heteroaril que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclil que tiene 5-10 átomos de anillo;

ES 2 266 095 T3

cada R⁴ es independientemente seleccionado de -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂R⁷;

5 cada R⁵ es independientemente seleccionado de un -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂;

10 V es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

15 W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -CON(R⁶)-;

20 cada R⁶ es independientemente seleccionado de un hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno son soportados juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-6 miembros;

cada R^{6'} es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄, o dos R^{6'} sobre el mismo átomo de carbono son soportados juntos para formar un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

25 cada R⁷ es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁷ sobre el mismo nitrógeno son soportados juntos con el nitrógeno para formar un anillo heterociclil o heteroaril de 5-8 miembros; y

30 R⁸ es seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂; y en donde los grupos aril, heteroaril, heterociclil, carbociclil y cadena alquilideno son opcionalmente sustituidos.

35 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es seleccionado de -S-, -O-, o -NH-; y dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste de:

40 (a) R^x es hidrógeno, alquilo- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C₁₋₄ y R^y es T-R³ o L-Z-R³, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R³ es -R, -N(R⁴)₂, o -OR; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionado de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R⁴;

45 (b) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia o una unidad de metileno;

(c) Anillo D es un monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico aril o heteroaril de 8-10 miembros; y

50 (d) R² es -R o -T-W-R⁶ y R^{2'} es hidrógeno, o R² y R^{2'} son soportados juntos para formar un anillo benzo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:

55 (a) R^x es hidrógeno, alquilo- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C₁₋₄ y R^y es T-R³ o L-Z-R³, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R³ es -R, -N(R⁴)₂, o -OR; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionado de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R⁴;

60 (b) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia o una unidad de metileno;

(c) Anillo D es un monocíclico de 5-7 miembros o un anillo aril o heteroaril bicíclico de 8-10 miembros; y

65 (d) R² es -R o -T-W-R⁶ y R^{2'} es hidrógeno, o R² y R^{2'} son soportados juntos para formar un anillo benzo opcionalmente sustituido.

ES 2 266 095 T3

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste de:

- 5 (a) R^y es $T-R^3$ o $L-Z-R^3$ en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R^3 es seleccionado de -R, -OR, o $-N(R^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , o heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, ciclopento, ciclohexo, ciclohepto, tieno, piperidino, o imidazo anillo, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, $T-R^3$, o $L-Z-R^3$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R^4 ;
- 10 (b) R^1 es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia, y el Anillo D es un monocíclico de 5-6 miembros o un anillo bicíclico aril o heteroaril de 8-10 miembros;
- 15 (c) R^2 es -R y $R^{2'}$ es hidrógeno, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros; y
- 20 (d) R^3 es seleccionado de -R, -halo, -OR, o $-N(R^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , o heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros, y L es -O-, -S-, o $-N(R^4)$ -.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

- 25 (a) R^y es $T-R^3$ o $L-Z-R^3$ en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R^3 es seleccionado de -R, -OR, o $-N(R^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , o heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, ciclopento, ciclohexo, ciclohepto, tieno, piperidino, o imidazo, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, $T-R^3$, o $L-Z-R^3$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R^4 ;
- 30 (b) R^1 es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia, y Anillo D es un monocíclico de 5-6 miembros o un anillo bicíclico aril o heteroaril de 8-10 miembros;
- 35 (c) R^2 es -R y $R^{2'}$ es hidrógeno, en donde R es seleccionado de un hidrógeno, alifático C_{1-6} , fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros; y
- 40 (d) R^3 es seleccionado de -R, -halo, -OR, o $-N(R^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , o heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros, y L es -O-, -S-, o $-N(R^4)$ -.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste de:

- 45 (a) R^x es hidrógeno metil, etil, propil, ciclopropil, isopropil, metilamino o un acetamido y R^y es seleccionado de 2-piridil, 4-piridil, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, metil, etil, ciclopropil, isopropil, t-butil, alcóxialquilamino, alcóxialquil, alquilo- o dialquilamino, alquilo- o dialquilaminoalcoxi, acetamido, fenil opcionalmente sustituido, o metoximetil; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, piperidino, o ciclohexo, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con -halo, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, -CN, $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{2-4}-R$, $-NO_2$ $-N(R^4)_2$, $-NR^4COR$, $-NR^4SO_2R$, o $-SO_2N(R^4)_2$, en donde R es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;
- 50 (b) R^1 es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia y el Anillo D es un aril de 5-6, miembros o un anillo heteroaril opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, o $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$;
- 55 (c) R^2 es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de aril, heteroaril, o un grupo alifático C_{1-6} , y $R^{2'}$ es hidrógeno; y
- 60 (d) R^3 es seleccionado de -R, -OR, o $-N(R^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros, y L es -O-, -S-, o -NH-; y
- 65 (e) Anillo D es sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados de -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, o $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, en donde R es seleccionado de un hidrógeno, alifático C_{1-6} , fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros.

ES 2 266 095 T3

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es $-C(R^6)_2-$, 1,2-ciclopropanodiil, 1,2-ciclobutanodiil, o 1,3-ciclobutanodiil; y dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste de:

- 5 (a) R^x es hidrógeno, alquilo- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C_{1-4} y R^y es $T-R^3$ o $L-Z-R^3$, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R^3 es $-R$, $-N(R^4)_2$, o $-OR$; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionado de un oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, $T-R^3$, o $L-Z-R^3$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R^4 ;
- 10 (b) R^1 es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia o una unidad de metileno y en donde dicha unidad de metileno es opcionalmente reemplazado por $-O-$, $-NH-$, o $-S-$;
- 15 (c) Anillo D es un anillo aril o heteroaril monocíclico de 5-7 miembros o un bicíclico de 8-10 miembros; y
- (d) R^2 es $-R$ o $-T-W-R^6$ y $R^{2'}$ es hidrógeno, o R^2 y $R^{2'}$ son soportados juntos para formar un anillo benzo opcionalmente sustituido.
- 20

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

- (a) R^x es hidrógeno, alquilo- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C_{1-4} y R^y es $T-R^3$ o $L-Z-R^3$, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R^3 es $-R$, $-N(R^4)_2$, o $-OR$; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo fundido, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionado de un oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, $T-R^3$, o $L-Z-R^3$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R^4 ;
- 25 (b) R^1 es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia o una unidad de metileno y en donde dicha unidad de metileno es opcionalmente reemplazada por $-O-$, $-NH-$, o $-S-$;
- (c) Anillo D es un monocíclico de 5-7 miembros o un anillo aril o heteroaril bicíclico de 8-10 miembros; y
- 30 (d) R^2 es $-R$ o $-T-W-R^6$ y $R^{2'}$ es hidrógeno, o R^2 y $R^{2'}$ son soportados juntos para formar un anillo benzo opcionalmente sustituido.
- 35

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde Q es $-C(R^6)_2-$ o 1,2-ciclopropanodiil, y dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste de:

- (a) R^y es $T-R^3$ o $L-Z-R^3$ en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R^3 es seleccionado de $-R$, $-OR$, o $-N(R^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , o heterociclil de 5-6 miembros, fenil; o heteroaril de 5-6 miembros; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, ciclopento, ciclohexo, ciclohepto, tieno, piperidino, o imidazo, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, $T-R^3$, o $L-Z-R^3$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R^4 ;
- 45 (b) R^1 es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia, y Anillo D es un monocíclico de 5-6 miembros o un anillo aril o heteroaril bicíclico de 8-10 miembros;
- (c) R^2 es $-R$ y $R^{2'}$ es hidrógeno, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros anillo, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros; y
- 50 (d) R^3 es seleccionado de $-R$, $-halo$, $-OR$, o $-N(R^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , o heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros, y L es $-O-$, $-S-$, o $-N(R^4)-$.
- 55

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

- (a) R^y es $T-R^3$ o $L-Z-R^3$ en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R^3 es seleccionado de $-R$, $-OR$, o $-N(R^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , o heterociclil de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, ciclopento, ciclohexo, ciclohepto, tieno, piperidino, o imidazo, en donde cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo fundido formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por oxo, $T-R^3$, o $L-Z-R^3$, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R^x y R^y es independientemente sustituido por R^4 ;
- 60
- 65

ES 2 266 095 T3

- (b) R^1 es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia, y el Anillo D es un monocíclico de 5-6 miembros o un anillo aril o heteroaril bicíclico de 8-10 miembros;
- (c) R^2 es -R y $R^{2'}$ es hidrógeno, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros; y
- (d) R^3 es seleccionado de -R, -halo, -OR, o $-N(R^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , o heterocíclico de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros, y L es -O-, -S-, o $-N(R^4)-$.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde Q es $-CH_2-$ y dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste de:

- (a) R^x es hidrógeno metil, etil, propil, ciclopropil, isopropil, metilamino o un acetamido y R^y es seleccionado de 2-piridil, 4-piridil, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, metil, etil, ciclopropil, isopropil, t-butil, alcoxilquilamino, alcoxilquil, alquilo- o dialquilamino, alquilo- o dialquilaminoalcoxi, acetamido, fenil opcionalmente sustituido, o metoximetil; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, piperidino, o ciclohexo, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con -halo, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, -CN, $-O(CH_2)_{2-4}N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{2-4}R$, $-NO_2-N(R^4)_2$, $-NR^4COR$, $-NR^4SO_2R$, o $-SO_2N(R^4)_2$, en donde R es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;
- (b) R^1 es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia y el Anillo D es un aril de 5-6 miembros o un anillo heteroaril opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, o $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$;
- (c) R^2 es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de aril, heteroaril, o un grupo alifático C_{1-6} , y $R^{2'}$ es hidrógeno; y
- (d) R^3 es seleccionado de -R, -OR, o $-N(R^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , heterocíclico de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros, y L es -O-, -S-, o -NH-; y
- (e) Anillo D es sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados de -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, o $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, en donde R es seleccionado de un hidrógeno, alifático C_{1-6} , fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros.

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

- (a) R^x es hidrógeno metil, etil, propil, ciclopropil, isopropil, metilamino o un acetamido y R^y es seleccionado de 2-piridil, 4-piridil, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, metil, etil, ciclopropil, isopropil, t-butil, alcoxilquilamino, alcoxilquil, alquilo- o dialquilamino, alquilo- o dialquilaminoalcoxi, acetamido, fenil opcionalmente sustituido, o metoximetil; o R^x y R^y son soportados juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo benzo, pirido, piperidino, o ciclohexo, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con -halo, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, -CN, $-O(CH_2)_{2-4}N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{2-4}R$, $-NO_2-N(R^4)_2$, $-NR^4COR$, $-NR^4SO_2R$, o $-SO_2N(R^4)_2$, en donde R es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;
- (b) R^1 es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia y Anillo D es un aril de 5-6 miembros o un anillo heteroaril opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, o $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$;
- (c) R^2 es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de aril, heteroaril, o un grupo alifático C_{1-6} , y $R^{2'}$ es hidrógeno; y
- (d) R^3 es seleccionado de -R, -OR, o $-N(R^4)_2$, en donde R es seleccionado de hidrógeno, alifático C_{1-6} , heterocíclico de 5-6 miembros, fenil, o heteroaril de 5-6 miembros, y L es -O-, -S-, o -NH-;
- (e) Anillo D es sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados de -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, o $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, en donde R es seleccionado de un hidrógeno, alifático C_{1-6} , fenil, un anillo heteroaril de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros.

13. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

ES 2 266 095 T3

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende además un agente terapéutico adicional.

15. Un método de inhibición de la actividad de Aurora-2 o GSK-3 en una muestra biológica que comprende la etapa del contacto de dicha muestra biológica con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, para utilizar en la inhibición de la actividad de Aurora-2 en un paciente.

17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, para utilizar en el tratamiento de una enfermedad mediada por la Aurora-2.

18. La composición para utilizar de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha enfermedad es seleccionado de un cáncer de colon, seno, estómago, u ovarios.

19. La composición para utilizar de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicho método además comprende un agente terapéutico adicional.

20. La composición para utilizar de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicho agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico.

21. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, para utilizar en la inhibición de la actividad de la GSK-3 en un paciente.

22. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, para utilizar en el tratamiento de una enfermedad mediada por GSK-3.

23. La composición para utilizar de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicha enfermedad mediada por GSK-3 es seleccionada de diabetes, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, demencia asociada con SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia cardiomiocito, reperfusión/isquemia, o alopecia.

24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, para utilizar en el mejoramiento de la síntesis del glicógeno o la disminución de los niveles de glucosa en sangre en un paciente.

25. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, para utilizar en la inhibición de la producción de una proteína Tau hiperfosforilada en un paciente.

26. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, para utilizar en la inhibición de la fosforilación de la β -catenina en un paciente.