



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 487**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06734381 .4**

96 Fecha de presentación : **02.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1844050**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2007**

54

Título: **Pirrolopirimidinas útiles como inhibidores de proteína quinasas.**

30

Prioridad: **03.02.2005 US 649781 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.05.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.05.2009

73

Titular/es: **Vertex Pharmaceuticals, Inc.**
130 Waverly Street
Cambridge, Massachusetts 02139, US

72

Inventor/es: **Ledeboer, Mark, W.;**
Pierce, Albert, C.;
Bemis, Guy, W.;
Farmer, Luc, J.;
Wang, Tiansheng;
Messersmith, David;
Duffy, John, P.;
Wang, Jian y
Salituro, Francesco, G.

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 320 487 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

Pirrolopirimidinas útiles como inhibidores de proteína quinasas.

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de las Janus quinasas (JAK). La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y procedimientos de uso de las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

10 Antecedentes de la invención

Las Janus quinasas (JAK) son una familia de tirosina quinasas que consta de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK desempeñan un papel crítico en la señalización de las citoquinas. Los sustratos derivados de la familia de quinasas JAK incluyen las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT). La señalización JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anormales tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en tumores malignos sólidos y hematológicos tales como leucemias y linfomas. La JAK2 también se ha implicado en trastornos mieloproliferativos, que incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinófila crónica, síndrome hipereosinófilo y enfermedad sistemática de los mastocitos.

Las proteínas de la familia de la serina/treonina quinasa que forman hélices asociadas helicoidalmente a Rho (ROCK) son efectoras de la GTPasa pequeña de Rho relacionada con Ras. La familia ROCK incluye p160ROCK (ROCK-1), ROK α /Rho-quinasa/ROCK-II, proteína quinasa PKN, y citrón y citrón quinasa. La ROCK se ha implicado en diversas enfermedades y trastornos incluyendo hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, vasoespasmismo cerebral, vasoespasmismo coronario, asma bronquial, disfunción eréctil, glaucoma, proliferación de las células del músculo liso vascular, hipertrofia miocárdica, malignoma, lesión inducida por isquemia/reperfusión, disfunción endotelial, enfermedad de Crohn y colitis, crecimiento neurítico, enfermedad de Raynaud, angina, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, e hipertrofia cardíaca y fibrosis perivascular.

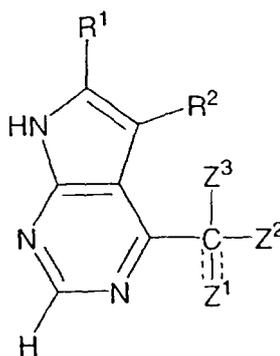
La proteína quinasa A (PKA; también conocida como proteína quinasa dependiente de AMPc) es una holoenzima tetramérica, que contiene dos subunidades catalíticas unidas a una subunidad reguladora homodimérica (que actúa para inhibir las subunidades catalíticas). Con la unión del AMPc (activación de la enzima), las subunidades catalíticas se disocian de las subunidades reguladoras para dar la serina/treonina quinasa activa. Hasta la fecha se ha informado de tres isoformas de la subunidad catalítica (C- α , C- β y C- γ), siendo la subunidad C- α la estudiada más extensamente, debido principalmente a su elevada expresión en melanomas primarios y metastáticos. Se ha demostrado que la PKA regula muchas funciones vitales incluyendo el metabolismo energético, transcripción génica, proliferación, diferenciación, función reproductora, secreción, actividad neuronal, memoria, contractilidad y motilidad.

Por consiguiente, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos útiles como inhibidores de las proteínas quinasas, incluyendo la familia JAK, quinasas ROCK y PKA. En particular, sería deseable desarrollar compuestos que sean útiles como inhibidores de la JAK2 y JAK3.

El documento WO 01/42246 A2 describe compuestos de pirrolo[2,3-d]-pirimidina que son inhibidores de las enzimas proteína quinasas tales como Janus quinasa 3 y, como tales, son útiles en terapia como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos, xenotrasplantes, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, dermatitis atópica, trastornos autoinmunitarios del tiroides, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras indicaciones en las que sería deseable la inmunosupresión.

Resumen de la invención

Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son eficaces como inhibidores de las proteína quinasas, particularmente las quinasas de la familia JAK. En algunas formas de realización, estos compuestos son eficaces como inhibidores de las proteína quinasas JAK3. Estos compuestos tienen la fórmula general I:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^1 , R^2 , Z^1 , Z^2 , y Z^3 son como se definen a continuación.

Estos compuestos, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son útiles para el tratamiento o la reducción de la gravedad de una variedad de trastornos, incluyendo trastornos alérgicos tales como asma y dermatitis atópica, enfermedades autoinmunitarias tales como ELA, lupus y psoriasis, afecciones asociadas al trasplante de órganos, trastornos mieloproliferativos, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos proliferativos tales como melanoma.

Descripción detallada de la invención

Compuestos y definiciones

Los compuestos de esta invención incluyen aquellos descritos en general anteriormente, y se ilustran en profundidad mediante las clases, subclases, y especies descritas en el presente documento. Como se usan en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones, a menos que se indique otra cosa. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, el contenido completo de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención opcionalmente pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados en general anteriormente, o ejemplificados mediante clases, subclases, y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando se puede sustituir más de una posición en cualquier estructura dada con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición.

Como se describe el presente documento, cuando el término "opcionalmente sustituido" precede a una lista, dicho término se refiere a todos los grupos sustituibles subsiguientes de esa lista. Por ejemplo, si X es halógeno; alquilo C_{1-3} o fenilo opcionalmente sustituidos; X puede ser cualquiera de alquilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido. Asimismo, si el término "opcionalmente sustituido" sucede a una lista, dicho término también se refiere a todos los grupos sustituibles en la lista precedente, a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo: si X es halógeno, alquilo C_{1-3} o fenilo en el que X está opcionalmente sustituido por J^X , entonces ambos alquilo C_{1-3} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos por J^X . Como es evidente para alguien con conocimientos ordinarios en la materia, grupos tales como H, halógeno, NO_2 , CN, NH_2 , OH, u OCF_3 no estarán incluidos debido a que no son grupos sustituibles.

Las combinaciones de sustituyentes contempladas por esta invención son preferentemente aquéllas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no resultan sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección, y preferentemente su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, un compuesto estable o químicamente factible es aquel que no resulta sustancialmente alterado cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o inferior, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Como se describe en el presente documento, un enlace dibujado desde un sustituyente al centro de un anillo dentro de un sistema anular múltiple (como se muestra a continuación), representa la sustitución del sustituyente en cualquier

posición sustituible, en cualquiera de los anillos dentro del sistema anular múltiple. Por ejemplo, la Figura a representa la posible sustitución en cualquiera de las posiciones mostradas en la Figura b.

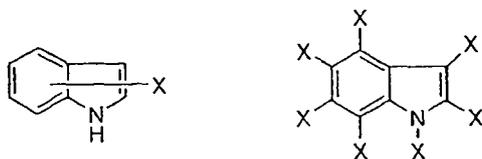


Figura a Figura b

Esto también se aplica a sistemas anulares múltiples fusionados a sistemas anulares opcionales (que estaría representado mediante líneas punteadas). Por ejemplo, en la Figura c, X es un sustituyente opcional tanto para el anillo A como para el anillo B.

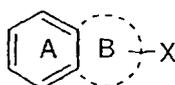


Figura c

No obstante, si dos anillos en un sistema anular múltiple tienen diferentes sustituyentes cada uno dibujados desde el centro de cada anillo, entonces, a menos que se especifique otra cosa, cada sustituyente sólo representa la sustitución sobre el anillo al cual está unido. Por ejemplo, en la Figura d, Y es un sustituyente opcional sólo para el anillo A, y X es un sustituyente opcional sólo para el anillo B.

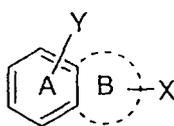


Figura d

El término “alifático” o “grupo alifático”, como se usa en el presente documento, significa una cadena hidrocarbonada lineal (es decir, sin ramificar) o ramificada, sustituida o sin sustituir, que está completamente saturada o que contiene una o más insaturaciones. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos, y en otras formas de realización adicionales, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en otras formas de realización más los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no están limitados a, grupos alquilo, alquenoilo, o alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir. Ejemplos adicionales de grupos alifáticos incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, vinilo, y *sec*-butilo.

El término “cicloalifático” (o “carbociclo” o “cicloalquilo”) se refiere a un hidrocarburo monocíclico C_3-C_8 o un hidrocarburo bicíclico C_8-C_{12} que está completamente saturado o que contiene una o más insaturaciones, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula en la que cualquier anillo individual en dicho sistema anular bicíclico tiene 3-7 miembros. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen, pero no están limitados a, cicloalquilo, cicloalquenoilo, y cicloalquinilo. Ejemplos adicionales de grupos alifáticos incluyen ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, y cicloheptenilo.

El término “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático”, o “heterocíclico”, como se usa en el presente documento, significa sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos no aromáticos en los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas formas de realización, el grupo “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático”, o “heterocíclico” tiene de 3 a 14 miembros del anillo en los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno, o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo.

Ejemplos adicionales de anillos heterocíclicos incluyen, pero no están limitados a, los siguientes monociclos: 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrotiofeno, 3-tetrahidrotiofeno, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfo-

lino,2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperacini-
 2-tetrahidropiperacini-
 3-tetrahidropiperacini-
 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo,
 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidi-
 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, y los
 5 siguientes bicíclicos: 3-1H-bencimidazol-2-ona, 3-(1-alquilo)-bencimidazol-2-ona, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, te-
 trahidroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano, y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (incluyendo, cual-
 quier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o;
 10 un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en
 pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituído)).

El término “insaturado”, como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más insaturacio-
 nes.

El término “alcoxi”, o “tioalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se
 ha definido previamente, unido a la cadena carbonada principal a través de un átomo de oxígeno (“alcoxi”) o azufre
 (“tioalquilo”).

Los términos “haloalquilo”, “haloalqueno” y “haloalcoxi” significan alquilo, alqueno o alcoxi, según sea el caso,
 sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término “halógeno” significa F, Cl, Br o I.

El término “arilo” usado solo o como parte de un resto mayor, como en “aralquilo”, “aralcoxi”, o “ariloxialquilo”,
 se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos con un total de 5 a 14 miembros del anillo, en los
 25 que al menos un anillo en el sistema es aromático y en el que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros del
 anillo. El término “arilo” se puede usar indistintamente con el término “anillo arilo”. El término “arilo” también se
 refiere a sistemas anulares heteroarilo como se definen en el presente documento a continuación. Ejemplos de anillos
 arilo incluirán fenilo, naftilo, y el grupo heteroarilo listado a continuación.

El término “heteroarilo”, usado solo o como parte de un resto mayor, como en “heteroaralquilo”, o “heteroarilal-
 coxi”, se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos con un total de 5 a 14 miembros del anillo,
 en los que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más hete-
 roátomos, y en el que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término “heteroarilo” se puede
 usar indistintamente con el término “anillo heteroarilo” o el término “heteroaromático”.

Ejemplos adicionales de anillos heteroarilo incluyen los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazo-
 lilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo,
 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pi-
 rimidinilo, piridacini- (por ejemplo, 3-piridacini-), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-
 40 tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazo-
 lilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-
 tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piracini- (por ejemplo, 1,3,5-triacini-), y los siguientes biciclos: bencimidazolilo, benzofurilo, ben-
 zotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-qui-
 45 nolínilo), y isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, o 4-isoquinolinilo).

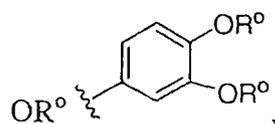
Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo
 y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados sobre el átomo
 de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan entre aquellos listados en la definición de J^X, J^Q,
 J^R anteriormente; halógeno; -R^o; -OR^o; -SR^o; 1,2-metilendioxi; 1,2-etilendioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido
 50 con R^o; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -(CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; -CH=CH(Ph), op-
 cionalmente sustituido con R^o; -NO₂; -CN; -N(R^o)₂; -NR^oC(O)R^o; -NR^oC(S)R^o; -NR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oC(S)N(R^o)₂;
 -NR^oCO₂R^o; -NR^oNR^oC(O)R^o; -NR^oNR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oNR^oCO₂R^o; -C(O)C(O)R^o; -C(O)CH₂C(O)R^o; -CO₂R^o; -C
 (O)R^o; -C(S)R^o; -C(O)N(R^o)₂; -C(S)N(R^o)₂; -OC(O)N(R^o)₂; -OC(O)R^o; -C(O)N(OR^o)R^o; -C(NOR^o)R^o; -S(O)₂R^o; -S
 (O)₃R^o; -SO₂N(R^o)₂; -S(O)R^o; -NR^oSO₂N(R^o)₂; -NR^oSO₂R^o; -N(OR^o)R^o; -C(=NH)-N(R^o)₂; o -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R^o en
 55 las que cada aparición independiente de R^o se selecciona entre hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sus-
 tituido, un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir, fenilo, -O(Ph), o -CH₂(Ph), o, a pesar de la
 definición anterior, dos apariciones independientes de R^o, sobre el mismo sustituyente o sobre sustituyentes diferentes,
 tomados junto con el átomo(s) al cual está unido cada grupo R^o, forman un anillo heterocíclico, arilo, o heteroarilo de
 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre
 60 nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R^o se seleccionan entre NH₂, NH
 (alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂HCO₂(alifático C₁₋₄),
 O(haloalifático C₁₋₄), o haloalifático C₁₋₄, en el que cada uno de los anteriores grupos alifático C₁₋₄ de R^o está sin
 sustituir.

Un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes.
 Los sustituyentes adecuados sobre el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocí-
 clico no aromático se seleccionan entre aquellos listados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo
 o heteroarilo y adicionalmente incluyen los siguientes: =O, =S, =NNHR^{*}, =NN(R^{*})₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHCO₂(al-

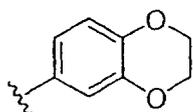
quilo) =NNHSO₂(alquilo), o =NR*, en las que cada R* se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R* se seleccionan entre NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄), o halo(alifático C₁₋₄), en los que cada uno de los anteriores grupos alifáticos C₁₋₄ de R* está sin sustituir.

Los sustituyentes opcionales sobre el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen aquellos listados en la definición de J^o y R⁷ en el presente documento: -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂, o -NR⁺SO₂R⁺; en las que R⁺ es hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, -CH₂(Ph) opcionalmente sustituido, -(CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno, azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R⁺, sobre el mismo sustituyente o sobre sustituyentes diferentes, tomados junto con el átomo(s) al cual está unido cada grupo R⁺, forman un anillo heterociclilo, arilo, o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R⁺ se seleccionan entre NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂HCO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄), o haloalifático C₁₋₄, en el que cada uno de los anteriores grupos alifático C₁₋₄ de R⁺ está sin sustituir.

Como se ha detallado anteriormente, en algunas formas de realización, dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento), se toman junto con el átomo(s) al cual está unido cada grupo R⁺, forman un anillo heterociclilo, arilo, o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos ejemplares que se forman cuando dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento), se toman junto con el átomo(s) al cual está unido cada variable incluyen, pero no está limitado a lo siguiente: a) dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) que están unidas al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, N(R^o)₂, en la que ambas apariciones de R^o se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperacin-1-ilo, o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) que están unidas a diferentes átomos y se toman junto con esos dos átomos para formar un anillo, por ejemplo, cuando un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de



estas dos apariciones de R^o se toman junto con los átomos de oxígeno a los cuales están unidos para formar un anillo fusionado de 6 miembros que contiene oxígeno:



Se apreciará que se puede formar una variedad de otros anillos cuando dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) se toman junto con el átomo(s) al cual está unido cada variable y que no se pretende que los ejemplos detallados anteriormente sean limitantes.

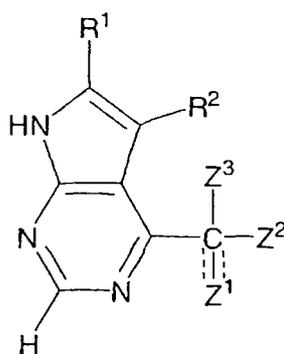
Una cadena alquílica o alifática puede estar opcionalmente interrumpida con otro átomo o grupo. Esto significa que una unidad metileno de la cadena alquílica o alifática está opcionalmente sustituida con dicho otro átomo o grupo. Ejemplos de esos átomos o grupos incluirán, pero no están limitados a, -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRSO₂NR-, -SO-, o -SO₂-, en las que R está definido en el presente documento. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes opcionales forman un compuesto químicamente estable. Las interrupciones opcionales pueden producirse tanto dentro de la cadena como en cualquiera de los extremos de la cadena; tanto en el punto de unión como también en el extremo terminal. Dos sustituyentes opcionales también pueden estar adyacentes entre sí dentro de una cadena. A menos que se especifique otra cosa, si el remplazo o la interrupción se produce en el extremo terminal, el átomo de reemplazo está unido a un H sobre el extremo terminal. Por ejemplo, si -CH₂CH₂CH₃ estuviera opcionalmente interrumpido con -O-, el compuesto resultante podría ser -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, o -CH₂CH₂OH.

ES 2 320 487 T3

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también se pretende que incluyan todas las formas isoméricas de la estructura (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)); por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de dobles enlaces (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, los isómeros estereoquímicos únicos así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también se pretende que incluyan los compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos con las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. Estos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

La presente invención se refiere a un compuesto con la fórmula I:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R^1 es H, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, halógeno, o amino; o un grupo alifático C_{1-6} , cicloalifático C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 0-10 grupos J^R ;

R^2 es H, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, halógeno, o amino; o un grupo alifático C_{1-6} , cicloalifático C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 0-10 grupos J^R ;

Z^1 es un grupo alifático C_{1-6} o cicloalifático C_{3-10} opcionalmente sustituido con 0-10 grupos J^Z ; si el enlace entre Z^1 y C es un enlace doble, entonces Z^1 también puede ser $=\text{O}$, $=\text{NR}$, o $=\text{C}(\text{R})_2$;

Z^2 es H o halógeno; o haloalquilo C_{1-10} , haloalcoxi C_{1-4} , Y, $-(\text{V}_n)\text{-CN}$, $-(\text{V}_n)\text{-NO}_2$, $-(\text{V}_n)\text{-OH}$, $-(\text{V}_n)\text{-(alifático } \text{C}_{1-6})$, $-(\text{V}_n)\text{-(heterociclilo } \text{C}_{3-12})$, $-(\text{V}_n)\text{-(arilo } \text{C}_{6-10})$, $-(\text{V}_n)\text{-(heteroarilo de 5-10 miembros)}$, o $-(\text{V}_n)\text{-(cicloalifático } \text{C}_{3-10})$ opcionalmente sustituido con 0-10 grupos J^Z ; o

Z^1 y Z^2 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo Q;

Z^3 es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 0-3 grupos J^Z ; o

Z^1 , Z^2 , y Z^3 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo bicíclico de 6-14 miembros saturado, parcialmente saturado, o insaturado con 0-3 heteroátomos; en el que

si el enlace entre Z^1 y C es un enlace triple, entonces Z^2 y Z^3 están ausentes; y

si el enlace entre Z^1 y C es un enlace doble, entonces Z^3 está ausente;

Q es un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente saturado con 0-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que dicho Q está opcional e independientemente fusionado a Q^1 o Q^2 ; o a ambos Q^1 y Q^2 ; en el que dicho Q está opcionalmente sustituido con 0-4 grupos J^Q ;

Q^1 es un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, parcialmente saturado, o insaturado con 0-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que dicho grupo Q^1 está opcionalmente sustituido con 0-4 grupos J^Q ;

ES 2 320 487 T3

Q^2 es un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, parcialmente saturado, o insaturado con 0-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que dicho grupo Q^2 está opcionalmente sustituido con 0-4 grupos J^Q ;

5 R es H, un grupo alifático C_{1-6} , cicloalifático C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, o heterociclilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido; o dos grupos R , sobre el mismo sustituyente o sobre sustituyentes diferentes, junto con el átomo(s) al cual está unido cada grupo R , forman un anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico de 3-14 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que dicho R está opcionalmente sustituido con 0-10 grupos J^R ;

15 cada sustituyente J^Q y J^Z sobre un átomo de carbono insaturado se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-OCF_3$, haloalquilo C_{1-6} , $N(R)_2$, OR, halógeno, Y, $-(V_n)-CN$, $-(V_n)-NO_2$, $-(V_n)-OH$, $-(V_n)$ -alifático C_{1-6} , $-(V_n)$ -cicloalifático C_{3-10} - $C(O)R$, $-(V_n)$ -cicloalifático C_{3-10} (heterociclilo C_{3-12}); $-(V_n)$ -arilo C_{6-10} , $-(V_n)$ -heterociclilo de 5-10 miembros), $-(V_n)$ -cicloalifático C_{3-10}); en el que cada J^Q y J^Z está opcionalmente sustituido con hasta 10 grupos J^R ;

20 cada sustituyente J^Q y J^Z sobre un átomo de carbono saturado se selecciona entre aquellos listados anteriormente para un carbono insaturado y, además, los siguientes: $=O$, $=NN(R^a)_2$, $=NNHC(O)R^a$, $=NNHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $=NNHSO_2$ (alquilo C_{1-4}), y $=NR^a$; en el que cada J^Q y J^Z está opcionalmente sustituido con hasta 10 grupos J^R ;

25 cada sustituyente J^Q y J^Z sobre un átomo de nitrógeno se selecciona independientemente entre hidrógeno, Y, $-(V_n)-CN$, $-(V_n)-NO_2$, $-(V_n)-OH$, $-(V_n)$ -alifático C_{1-6} , $-(V_n)$ -cicloalifático C_{3-10} - $C(O)R$, $-(V_n)$ -cicloalifático C_{3-10} -heterociclilo C_{3-12}), $-(V_n)$ -heterociclilo C_{3-12}), $-(V_n)$ -arilo C_{6-10}), $-(V_n)$ -heteroarilo de 5-10 miembros), $-(V_n)$ -cicloalifático C_{3-10}); en el que dos grupos J^Z , sobre el mismo sustituyente o sobre sustituyentes diferentes, junto con el átomo(s) al cual está unido cada grupo J^Z , puede formar opcionalmente un anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico de 3-14 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado opcionalmente sustituido con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre; en el que cada J^Q y J^Z está opcionalmente sustituido con hasta 10 grupos J^R ;

30 J^R se selecciona entre halógeno, $-N(R^b)_2$, SR^b , OR^b , oxo, haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , L, $-(L_n)$ -alquilo C_{1-6} , $-(L_n)$ -heterociclilo C_{3-12}), $-(L_n)$ -arilo C_{6-10}), $-(L_n)$ -heteroarilo de 5-10 miembros), $-(L_n)$ -cicloalifático C_{3-10}), $-(L_n)-NO_2$, $-(L_n)-CN$, $-(L_n)-OH$, $-CO_2R^b$, $-COR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NC(O)R^b$;

35 L es alquilo C_{1-10} en el que hasta tres unidades metileno se sustituyen por $-NR^b-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)NR^b-$, $-C(=N-CN)$, $-NR^bCO-$, $-NR^bC(O)O-$, $-SO_2NR^b-$, $-NR^bSO_2-$, $-NR^bC(O)NR-$, $-OC(O)NR^b-$, $-NR^bSO_2NR^b-$, $-SO-$, o $-SO_2-$;

40 V es un grupo alifático C_{1-10} en el que hasta tres unidades metileno se sustituyen por G^V , en el que G^V se selecciona entre $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(=N-CN)$, $-NRCO-$, $-NRC(O)O-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, o $-SO_2-$;

45 Y es un grupo alifático C_{1-10} , en el que hasta tres unidades metileno se sustituyen por G^Y , en el que G^Y se selecciona entre $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(=N-CN)$, $-NRCO-$, $-NRC(O)O-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, o $-SO_2-$;

R^a es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con 0-3 grupos J^R ;

R^b es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} sin sustituir;

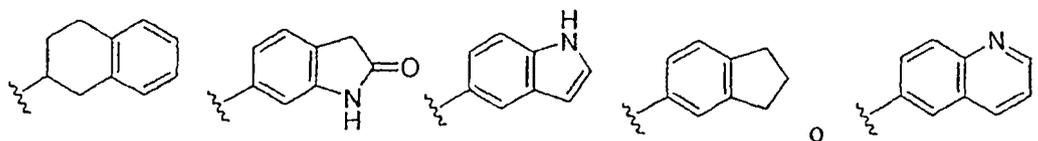
n es 0 ó 1;

con la condición de que:

55 cuando R^1 y R^2 son H, y Z^2 y Z^3 son H, entonces Z^1 no es metilo;

cuando R^1 es CH_3 y R^2 es H, entonces Z^2 , y Z^3 no son ambos H;

60 cuando R^1 y R^2 son H, y Z^2 y Z^3 son H, entonces Z^1 no es fenilo sin sustituir, 4-piridilo, o una de las estructuras mostradas a continuación:



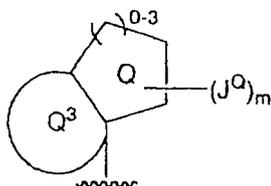
ES 2 320 487 T3

y

cuando R^1 y R^2 son H, Z^1 y Z^2 tomados juntos no son $-C\equiv C-CH_2CH_2COOH$.

5 Según una forma de realización de esta invención, Z^1 , Z^2 , y Z^3 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman el anillo bicíclico mostrado en la Fórmula I:

10



15

I:

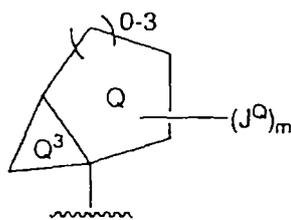
en la que

20 Q^3 es un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, insaturado, o parcialmente saturado;

Q y Q^3 están cada uno opcional e independientemente sustituidos con 0-4 grupos J^Q .

25 En una forma de realización, Q^3 es un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido con 0-2 grupos J^Q como se muestra en la fórmula II:

30

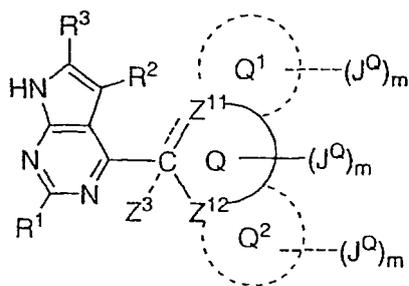


35

II.

40 Según otra forma de realización de esta invención, Z^1 y Z^2 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico como se muestra en la fórmula III:

40



50

III

55 en la que:

Z^{11} se selecciona entre C, N, O, o S;

Z^{12} se selecciona entre C, N, O, o S;

60 Q es un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente saturado, opcionalmente fusionado a Q^1 o Q^2 ;

Q^1 y Q^2 son cada uno independientemente un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado;

65

Q , Q^1 y Q^2 cada uno contiene independientemente hasta tres heteroátomos seleccionados entre O, N, o S;

ES 2 320 487 T3

m es 0-4; y se selecciona independientemente para Q, Q¹ y Q²; y

Z³ es H; o si el enlace entre C y Z¹¹ es un enlace doble, entonces Z³ está ausente.

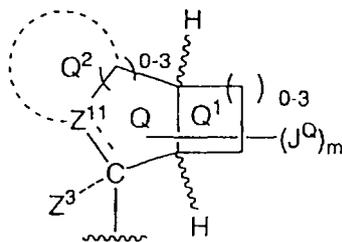
5 En algunas formas de realización, Z¹¹ y Z¹² cada uno es independientemente carbono.

En una forma de realización, Q es monociclo C₃₋₇ y Q¹ y Q² están ausentes.

10 En otra forma de realización, Q y Q¹ juntos forman un anillo bicíclico fusionado de 6-14 miembros y Q² está ausente.

En otra forma de realización adicional, Q, Q¹, y Q² juntos forman un anillo tricíclico fusionado de 8-20 miembros.

15 En una forma de realización de la invención, Z¹² es carbono y el anillo fusionado de Q, Q¹, y opcionalmente Q² es como se muestra en la Fórmula IV:



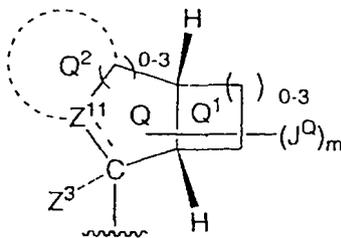
IV

en la que cada uno de Q, Q¹, y Q² contiene independiente y opcionalmente

30 a) 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S; y

b) 0-4 sustituyentes J^Q.

35 En una forma de realización, los átomos de hidrógeno en el punto de fusión entre el anillo Q y el anillo Q¹ están en conformación *cis* como se muestra en la fórmula V:



V

50 En otra forma de realización, los átomos de hidrógeno en el punto de fusión entre el anillo Q y el anillo Q¹ están en conformación *trans*.

En una forma de realización, C-Z¹¹ es un enlace simple.

55 En otra forma de realización, C=Z¹¹ es un enlace doble.

En ciertas formas de realización, el anillo Q contiene hasta dos heteroátomos. En otras formas de realización, el anillo Q contiene un heteroátomo; y en otras formas de realización adicionales, el anillo Q contiene cero heteroátomos.

60 En una forma de realización, Q contiene dos heteroátomos y cada uno de dichos heteroátomos se selecciona independientemente entre nitrógeno, azufre, u oxígeno; preferentemente nitrógeno y azufre; más preferentemente, nitrógeno. En algunas formas de realización, ambos heteroátomos son nitrógeno. En otras formas de realización, un heteroátomo es nitrógeno y el otro es azufre. En algunas formas de realización, un heteroátomo es nitrógeno y el otro es oxígeno. En otras formas de realización adicionales, un heteroátomo es nitrógeno y el otro es azufre.

65 En otra forma de realización, Q contiene un heteroátomo seleccionado entre O, N, o S. En algunas formas de realización, el heteroátomo es oxígeno; en otras formas de realización, el heteroátomo es nitrógeno; en otras formas de realización adicionales, el heteroátomo es azufre. En algunas formas de realización, el azufre está opcionalmente sustituido con 0, 1, ó 2 grupos oxo.

ES 2 320 487 T3

Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piperidina, piperacina, morfolina, tiomorfolina, y pirrolidina.

En algunas formas de realización, el anillo Q es un anillo cicloalifático de 5-7 miembros. Ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen ciclohexano, ciclopentano, ciclohexeno, y ciclopenteno.

5

En otras formas de realización, Q¹ es un anillo arilo de 6 miembros o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros. Ejemplos de anillos arilo o heteroarilo incluyen fenilo, piridina, pirimidina, tiofeno, tiazol, tetrazol, triazol, pirrol, furano, y pirazol.

10

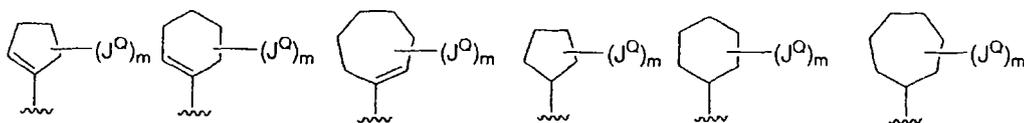
En algunas formas de realización, Q¹ es un anillo cicloalifático de 3-7 miembros. Ejemplos de anillos cicloalifáticos incluyen ciclohexano, ciclopentano, ciclohexeno, ciclopenteno, ciclohepteno, cicloheptano, ciclopropano, ciclobutano, ciclopenteno, y ciclobuteno.

15

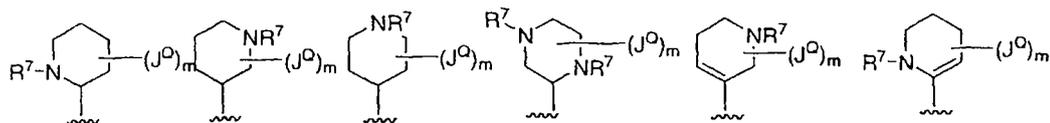
En otra forma de realización, Q¹ es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piperidina, piperacina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, homopiperidina, y homopiperacina.

En una forma de realización, Q o Q-Q¹ está representado mediante las siguientes estructuras:

20

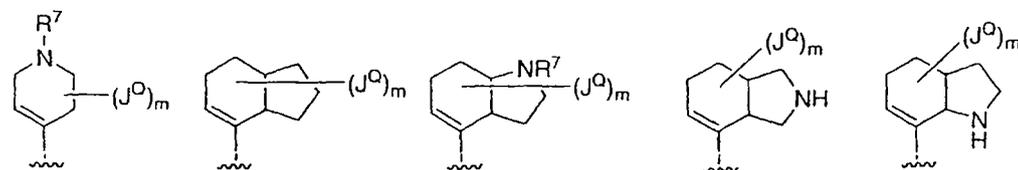


25



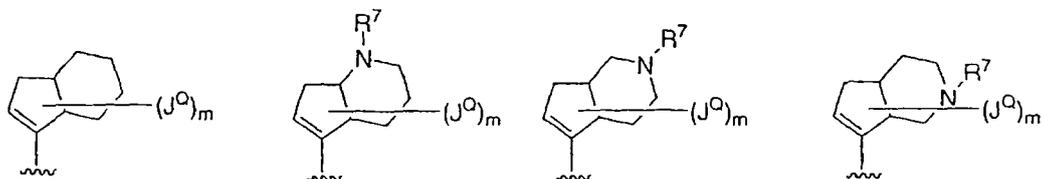
30

35



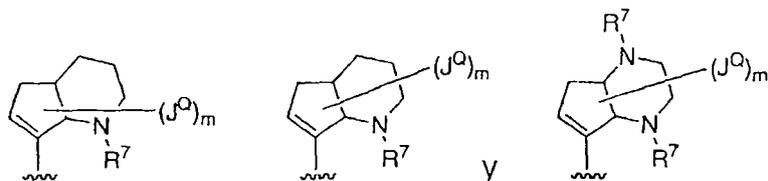
40

45



50

55



60

65

en las que cada uno de ambos R⁷ y J^Q se selecciona independientemente entre hidrógeno, Y, -(V_n)-CN, -(V_n)-NO₂, -(V_n)-OH, -(V_n)-(alifático C₁₋₆), -(V_n)-(heterociclilo C₃₋₁₂), -(V_n)-(arilo C₆₋₁₀), -(V_n)-(heteroarilo de 5-10 miembros), -(V_n)-(cicloalifático C₃₋₁₀), y -(cicloalifático C₃₋₁₀)-(heterociclilo C₃₋₁₂);

ES 2 320 487 T3

en el que para cada Q y Q¹, m es independientemente 0-3; y

cada uno de R⁷ y J^Q está opcional e independientemente sustituido con 0-10 grupos J^R.

5 En una forma de realización m es 0, 1, ó 2. En otra forma de realización, m es 1 ó 2. En algunas formas de realización, m es 0; en otras formas de realización, m es 1; en otras formas de realización adicionales, m es 2.

10 En algunas formas de realización, J^Q es Y, -(V¹_n)-CN, -(V¹_n)-NO₂, -(V¹_n)-OH, -(V¹_n)-(alifático C₁₋₆), -(V¹_n)-(heterociclilo C₃₋₁₂), -(V¹_n)-(arilo C₆₋₁₀), -(V¹_n)-(heteroarilo de 5-10 miembros), -(V¹_n)-(cicloalifático C₃₋₁₀), o -(cicloalifático C₃₋₁₀)-(heterociclilo C₃₋₁₂); en las que

15 V¹ es -G^V-(X)_p, en la que X es un grupo alifático C₁₋₉ en el que hasta dos unidades metileno se sustituyen por -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO₂NR-, -NR SO₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRSO₂NR-, -SO-, o -SO₂-;

p es 0 ó 1;

n es 0 ó 1;

20 G^V se selecciona entre C=O, C(=O)NR, S(O)₂ o S(O); y

dicho J^Q está opcionalmente sustituido con 0-10 grupos J^R.

25 En una forma de realización, X es un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, X es un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, X es un grupo alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido.

30 En algunas formas de realización, n es 0. En otras formas de realización, n es 1. En ciertas formas de realización, p es 0. En otras formas de realización, p es 1.

35 En algunas formas de realización, J^Q está opcionalmente sustituido con 0-10 grupos J^R. En algunas formas de realización, con 0-5 grupos J^R; en otras formas de realización, con 0-3 grupos J^R; y en otras formas de adicionales, con 0-2 grupos J^R, en algunas formas de realización un grupo J^R, y en ciertas formas de realización, con 0 grupos J^R.

40 En una forma de realización, G^V es C=O.

45 En otra forma de realización de esta invención, R¹ y R² son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄. En una forma de realización, R¹ y R² son cada uno independientemente H.

50 En algunas formas de realización, R⁷ se selecciona independientemente entre Y, -(V¹_n)-CN, -(V¹_n)-NO₂, -(V¹_n)-OH, -(V¹_n)-(alifático C₁₋₆), -(V¹_n)-(heterociclilo C₃₋₁₂), -(V¹_n)-(arilo C₆₋₁₀), -(V¹_n)-(heteroarilo de 5-10 miembros), -(V¹_n)-(cicloalifático C₃₋₁₀), o -(cicloalifático C₃₋₁₀)-(heterociclilo C₃₋₁₂); en la que

55 V¹ es -G^V-(X)_p en la que X es un grupo alifático C₁₋₉ en el que hasta dos unidades metileno se sustituyen por -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO₂NR-, -NR SO₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRSO₂NR-, -SO-, o -SO₂-;

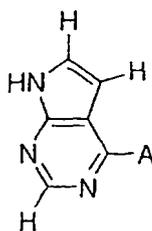
p es 0 ó 1;

60 n es 0 ó 1; y

G^V se selecciona entre C=O, C(=O)NR, S(O)₂ o S(O).

65 Ejemplos representativos de compuestos con la fórmula I se exponen en la Tabla 1.

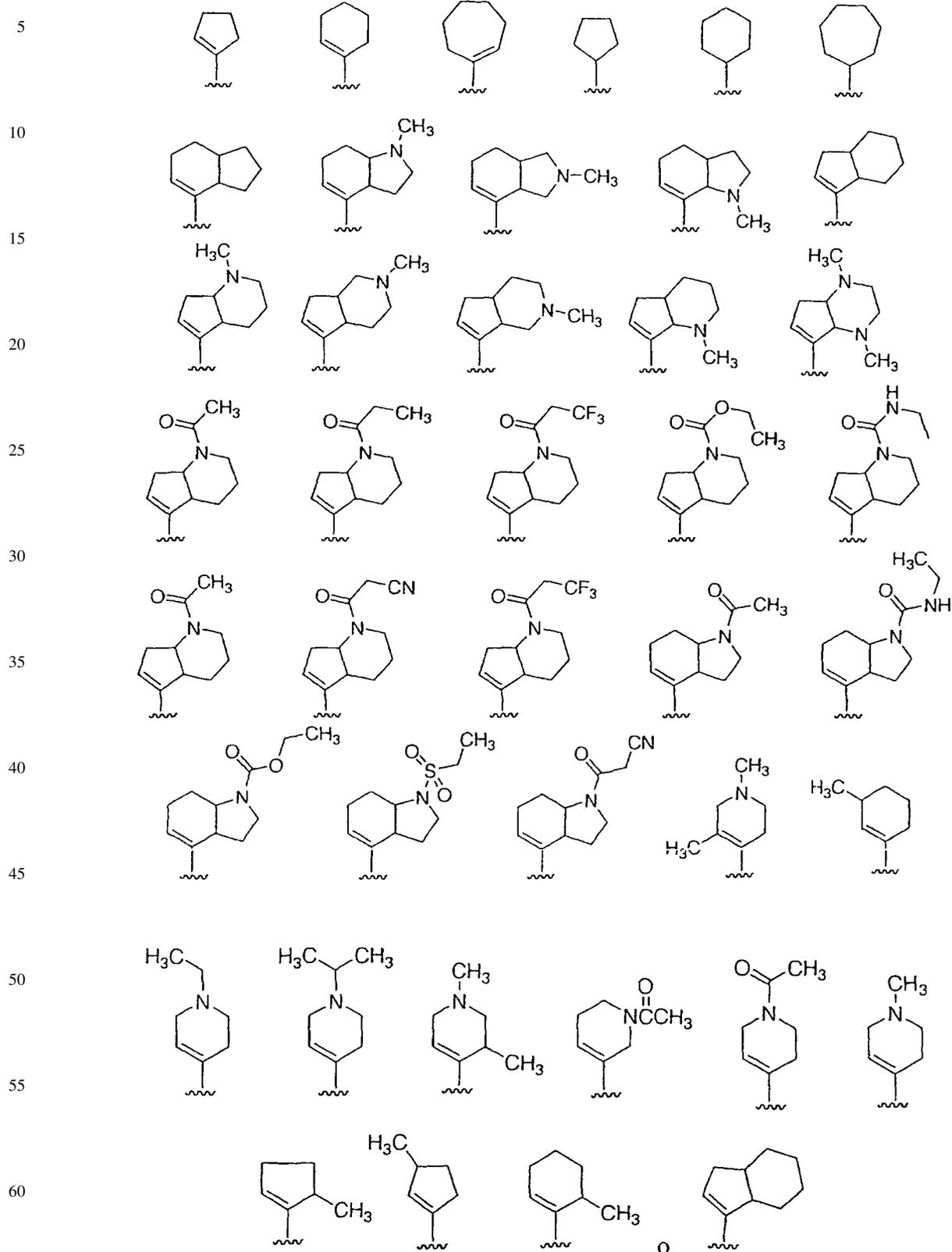
TABLA 1



FÓRMULA VI

ES 2 320 487 T3

en la que A se selecciona entre:



En otra forma de realización de esta invención, Z^1 y Z^2 no se unen para formar un anillo y Z^3 es H o está ausente.

ES 2 320 487 T3

En una forma de realización, Z^1 es H o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con 0-3 grupos J^2 . En algunas formas de realización, Z^1 es H.

En ciertas formas de realización, $C \equiv Z^1$ es un enlace triple, y Z^2 y Z^3 están ausentes.

En otras formas de realización, $C = Z^1$ es un enlace doble y Z^3 está ausente.

En ciertas formas de realización, Z^1 es O; en otras formas de realización, Z^1 es CH_2 .

En ciertas formas de realización, Z^2 es Y, $-(V_n)$ -(alifático C_{1-6}), $-(V_n)$ -(heterociclilo C_{3-12}), $-(V_n)$ -(arilo C_{6-10}), $-(V_n)$ -(heteroarilo de 5-10 miembros), o $-(V_n)$ -(cicloalifático C_{3-10}) opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, es 0; en otras formas de realización, n es 1.

En otras formas de realización, Z^2 es un monociclo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido seleccionado entre heterociclilo, cicloalifático, arilo, o heteroarilo; preferentemente un monociclo de 5-7 miembros parcial o completamente saturado seleccionado entre heterociclilo o cicloalifático; más preferentemente, un monociclo de 6 miembros con 0-2 átomos de nitrógeno. En una forma de realización preferida de esta invención, Z^2 es piperidina opcionalmente sustituida con 0-3 grupos J^2 .

En algunas formas de realización, Z^2 es $-(V_n)$ -(cicloalifático C_{3-10}) opcionalmente sustituido en el que n es 0. En una forma de realización, Z^2 es un anillo biciclo-octano. En otra forma de realización, Z^2 es un grupo cicloalifático C_{5-7} . En otra forma de realización adicional, Z^2 es un grupo cicloalquilo C_{5-7} .

En una forma de realización J^2 es halógeno, CF_3 , haloalquilo C_{1-4} , $-(V^1_n)$ -CN, $-(V^1_n)$ -NO₂, $-(V^1_n)$ -OH, Y, $-(V^1_n)$ -(heterociclilo C_{3-12}), $-(V^1_n)$ -(arilo C_{6-10}), $-(V^1_n)$ -(heteroarilo de 5-10 miembros), $-(V^1_n)$ -(cicloalifático C_{3-10}), o $-(cicloalifático C_{3-10})$ -(heterociclilo C_{3-12}) opcionalmente sustituido; en las que

V^1 es $-G^V-(X)_p$ en la que X es un grupo alifático C_{1-9} en el que hasta dos unidades metileno se sustituyen por $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(=N-CN)$, $-NRCO-$, $-NRC(O)O-$, $-SO_2NR-$, $-NR$ SO_2- , $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, o $-SO_2$;

p es 0 ó 1; y

G^V se selecciona entre $C=O$, $C(=O)NR$, $S(O)_2$ o $S(O)$.

En algunas formas de realización, X es un grupo alifático C_{1-5} . En ciertas formas de realización preferidas, X es alquilo C_{1-5} . En otras formas de realización preferidas, X es alquilo C_{1-2} .

En algunas formas de realización, G^V se selecciona entre $C=O$, $C(=O)NR$, $S(O)_2$ o $S(O)$. En ciertas formas de realización, G^V es $C=O$. En otras formas de realización, G^V es $C(=O)NR$. En otras formas de realización adicionales, G^V es $S(O)_2$ o $S(O)$.

En algunas formas de realización, J^2 es halógeno, CF_3 , CN, un grupo alifático C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , $-(alquilo C_{1-6})_n-R^J$, $-(alquilo C_{1-6})_n-C(=O)R^J$, $-(alquilo C_{1-6})_n-CON(R^b)R^J$, $-(alquilo C_{1-6})_n-N(R^b)R^J$, $-(alquilo C_{1-6})_n-OR^J$, $-(alquilo C_{1-6})_n-OCON(R^b)R^J$, $-(alifático C_{1-6})_n-S(O)N(R^b)R^J$, $-(alifático C_{1-6})_n-S(O)R^J$, o $-(alifático C_{1-6})_n-NHC(O)R^J$ opcionalmente sustituido;

en las que

R^J es un grupo alifático C_{1-6} , heterociclilo C_{3-12} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, o cicloalifático C_{3-10} ; y n es 0 ó 1.

En otras formas de realización, J^2 es halógeno, OR^J , $N(R^b)_2$, CF_3 , CN, alquilo C_{1-6} , $-(alquilo C_{1-6})_n-R^J$, $-C(=O)(alquilo C_{1-6})$, $-CON(R^b)(alquilo C_{1-6})$, $-OCON(R^b)(alquilo C_{1-6})$, $-S(O)N(R^b)(alquilo C_{1-6})$, $-S(O)(alquilo C_{1-6})$, $-NHC(O)alquilo C_{1-6}$, $-(alquilo C_{1-6})-CONH$, $-(alquilo C_{1-6})-N(R^b)_2$, $-(alquilo C_{1-6})-OCON(R^b)R^J$, $-(alifático C_{1-6})-S(O)N(R^b)(arilo C_{6-10})$, $-N(R^b)C(O)N(R^b)R^J$, o $-N(R^b)C(O)R^b$ opcionalmente sustituido.

En otras formas de realización, J^2 es halógeno, OR , $N(R^b)_2$, CF_3 , CN, alquilo C_{1-6} , $-(alquilo C_{1-6})_n-R^J$, $C(=O)(alquilo C_{1-6})$, $CONH$, $-(alquilo C_{1-6})-CONH$, $-(alquilo C_{1-6})-N(R^b)_2$, $-(alquilo C_{1-6})-OCON(R^b)R^J$, $-(alifático C_{1-6})-S(O)N(R^b)(arilo C_{6-10})$, $-N(R^b)C(O)N(R^b)_2$, o $-N(R^b)C(O)R^b$ opcionalmente sustituidos.

En ciertas formas de realización, R^J es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros. En otras formas de realización, R^J es un grupo alifático C_{1-6} o cicloalifático C_{3-10} . En algunas formas de realización, R^J es un grupo alifático C_{1-6} . En otras formas de realización, R^J es un grupo cicloalifático C_{3-10} .

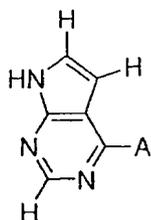
En algunas formas de realización, n es 1. En otras formas de realización, n es 0.

ES 2 320 487 T3

En ciertas formas de realización, J^Z es $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(=O)CH_2CN$, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos.

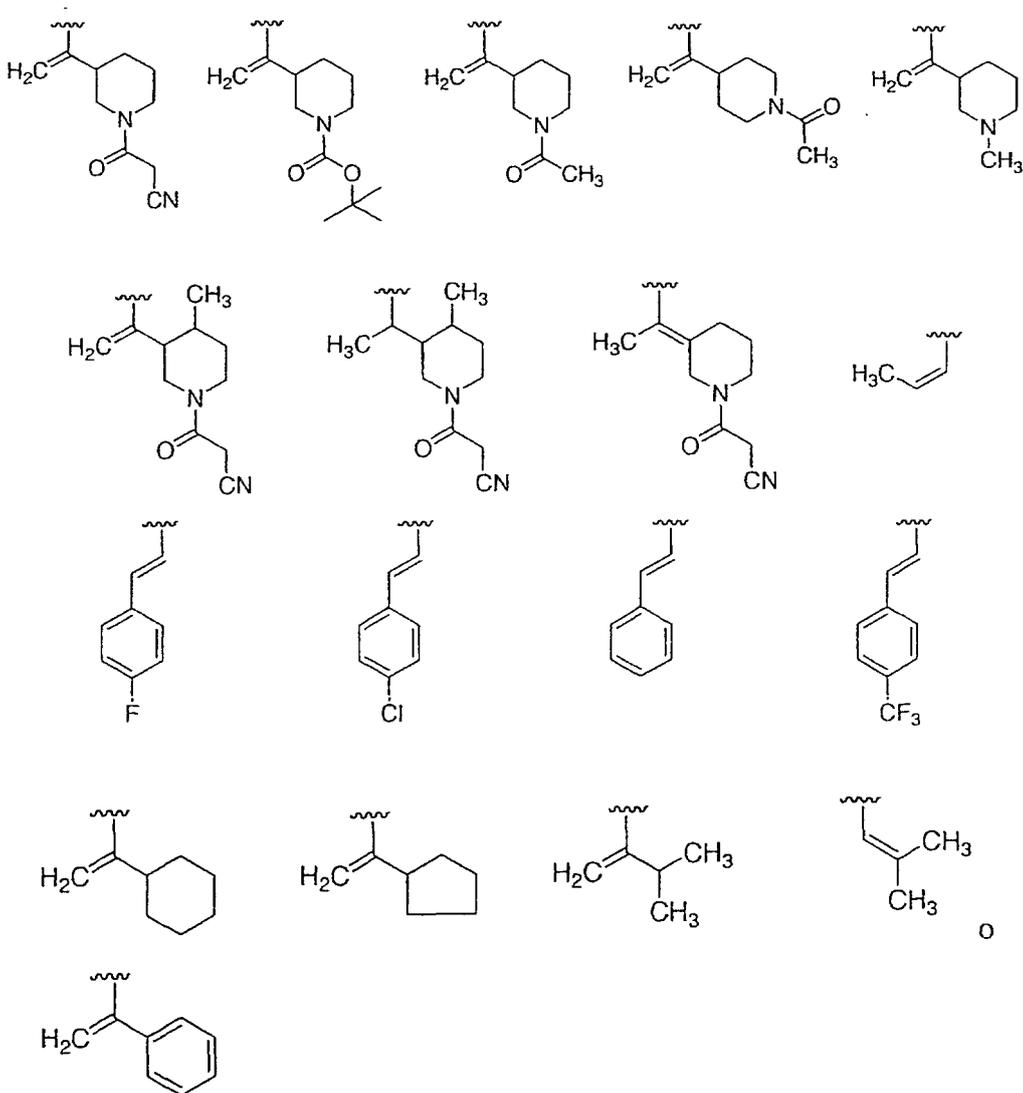
Ejemplos representativos de compuestos con la fórmula I se exponen en la Tabla 2.

TABLA 2



FÓRMULA VII

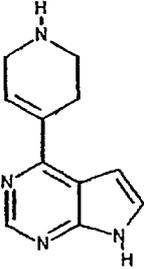
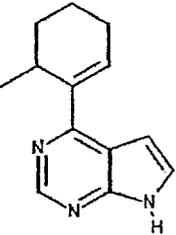
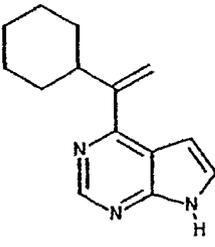
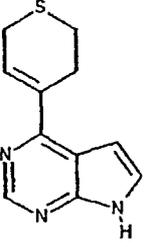
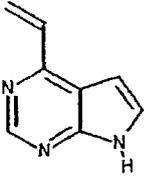
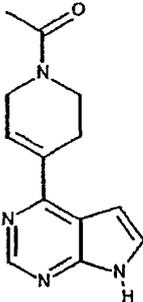
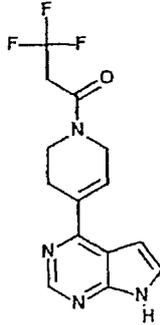
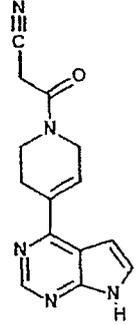
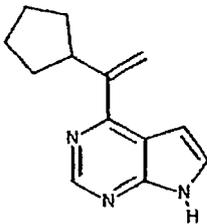
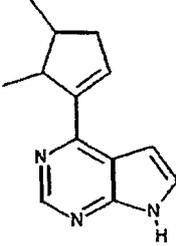
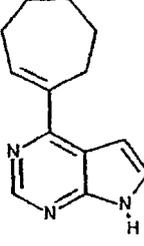
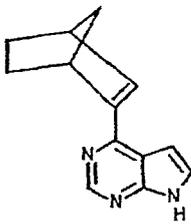
en la que A se selecciona entre:

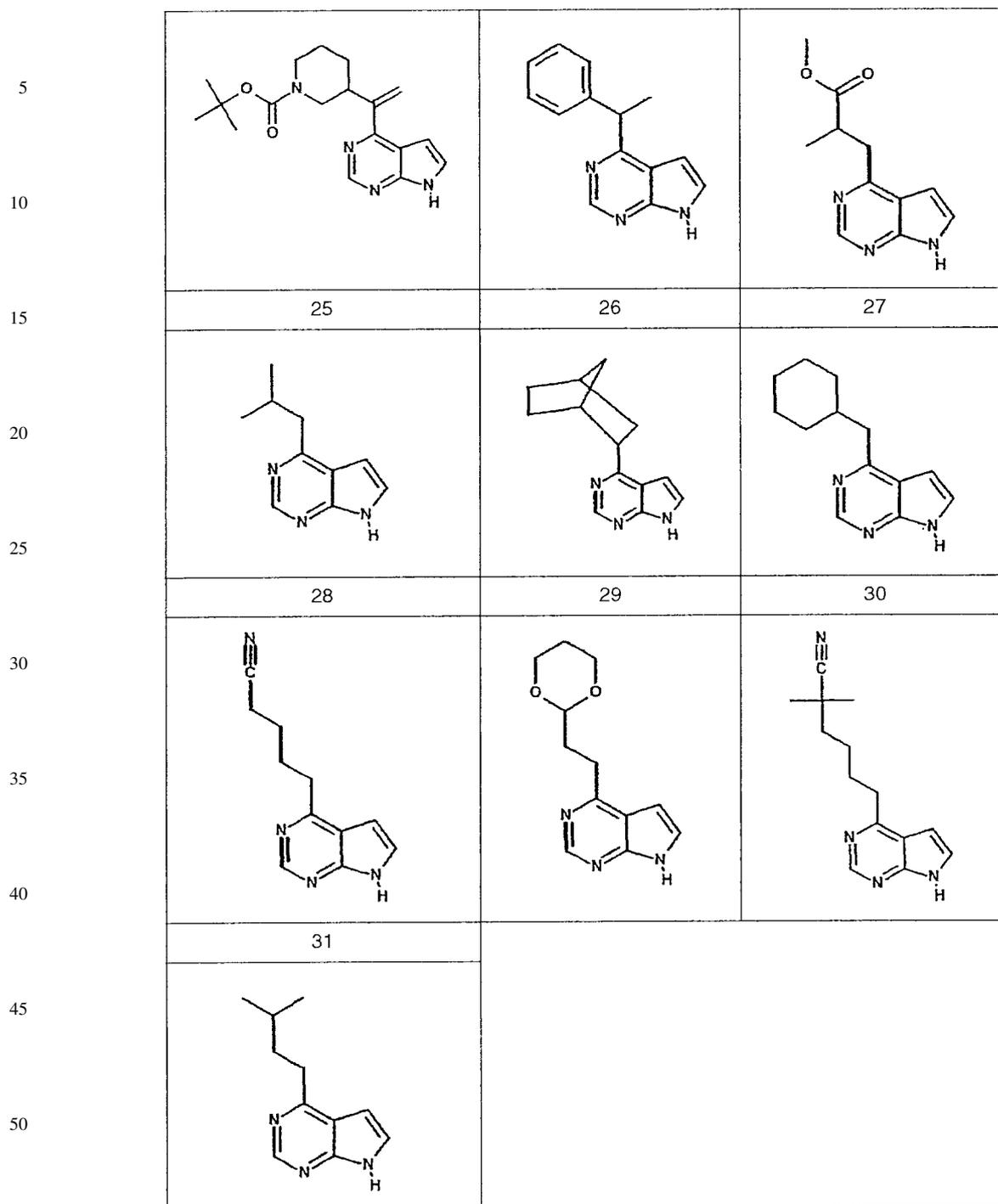


ES 2 320 487 T3

Ejemplos representativos de compuestos con la fórmula I se exponen en la Tabla 3 a continuación.

5	1	2	3
10			
15	4	5	6
20			
25	7	8	9
30			
35	10	11	12
40			
45			
50			
55			
60			
65			

5			
10	13	14	15
15			
20	16	17	18
25			
30	19	20	21
35			
40	22	23	24
45			
50			
55			
60			
65			



55

Metodología sintética general

Los compuestos de esta invención en general se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por aquellos expertos en la materia para compuestos análogos o mediante aquellos procedimientos descritos en los Ejemplos siguientes. En general, el Ejemplo 1 representa diversos procedimientos para la preparación de quinoxalinas funcionalizadas.

Aunque algunas formas de realización a modo de ejemplo están representadas y descritas en el presente documento, se apreciará que los compuestos de la invención se pueden preparar según los procedimientos descritos anteriormente de forma general usando los materiales de partida apropiados mediante procedimientos disponibles en general para alguien con conocimientos ordinarios en la materia.

ES 2 320 487 T3

Todas las referencias proporcionadas en los esquemas sintéticos y los ejemplos se incorporan en el presente documento por referencia. Como se usan en el presente documento, todas las abreviaturas, símbolos y convenciones son consistentes con aquellas usadas en la biografía científica contemporánea. Véase, por ejemplo, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2ª Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997, incorporada en su totalidad en el presente documento por referencia. Además, las siguientes definiciones describen términos y abreviaturas usados en el presente documento:

	Ts-Cl -	cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo (cloruro de tosilo)
10	DMF -	dimetilformamida
	Tf -	triflato
	LiHMDS -	hexametildisilazida de litio
15	dppf -	1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno
	Ac -	acetilo
20	DME -	1,2-dimetoxietano
	atm -	atmósferas
	EDCI -	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
25	DIEA -	diisopropiletilamina
	LiHMDS -	hexametildisilazano de litio
30	THF -	tetrahidrofurano
	HEPES -	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperacinetanosulfónico
	Glu -	glutamato
35	Tyr -	tirosina
	ATP -	adenosintrifosfato
40	Ph -	fenilo
	Me -	metilo
	BSA -	seroalbúmina bovina
45	DTT -	ditiotreitól

50

(Esquema pasa a página siguiente)

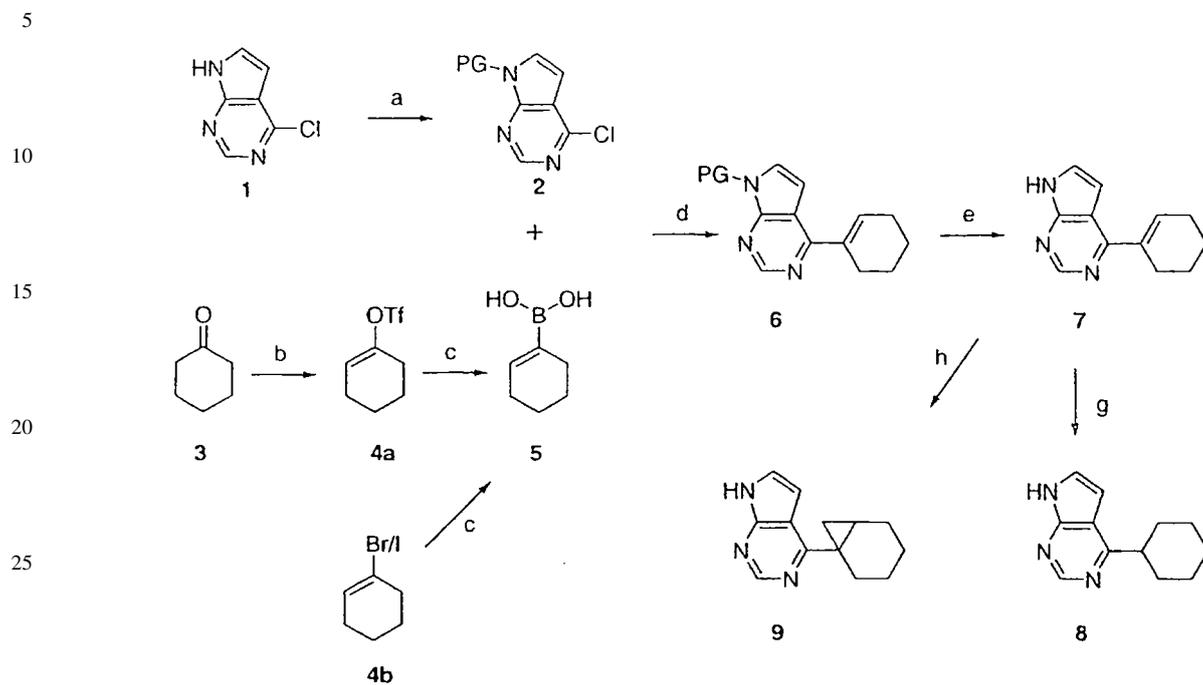
55

60

65

ES 2 320 487 T3

Esquema 1



35

Condiciones: (a) Ts-Cl, K_2CO_3 , DMF; (b) Tf_2O , lutidina o LiHMDS, $PhNTf_2$ $-78^\circ C$ a t.a.; (c) bispinacolatoborano, $Pd(dppf)_2Cl_2$, KOAc a continuación agua; (d) $Pd(PPh_3)_4$, KOAc, dioxano o DME, $100-180^\circ C$; (f) LiOH o NaOMe; (g) Pd-C, atm de H_2 .

40

45

50

El Esquema 1 es un esquema representativo para la preparación de compuestos de esta invención. El compuesto 1, que está disponible comercialmente, se puede proteger mediante cualquier grupo protector adecuado (por ejemplo, tosilo) como se describe en T.W. Greene & P.G.M Wutz, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999) para formar el compuesto 2. Los ácidos/ésteres borónicos (5) se pueden preparar a partir de los haluros de vinilo (4b) o triflatos de vinilo (4a) correspondientes como se describe en Comins, D. L.; Dehghani, A. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 6299-6302; McMurry, J. E.; Scott, W. J. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 979; Stang, P. J.; Fisk, P. J. Synthesis, 1980, 283; Stang, P. J.; Fisk, P. J. Synthesis, 1979, 438; Takagi, J.; Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 8001 y las referencias allí citadas. El acoplamiento cruzado mediado por Pd del haluro N-prottegido (por ejemplo, cloruro) (2) y del ácido borónico (3) en presencia de una base apropiada tal como KOAc o Na_2CO_3 proporciona compuestos del tipo (6) como se describe en A. Suzuki, H. C. Brown "Organic Synthesis Via Boranes; Volumen 3: Suzuki Coupling" Aldrich Chemical Company: Milwaukee, WI, 2003 y las referencias allí citadas. La desprotección en condiciones básicas (por ejemplo, LiOH (ac.) o NaOMe) a continuación libera (7). La hidrogenación con Pd-C en atmósfera de H_2 da (8). La ciclopropanación de (7), como se describe en Reiser, Oliver "Cyclopropanation and other reactions of palladium-carbene (and carbyne) complexes" Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis (2002), 1 1561-1577, da (9).

55

60

65

ES 2 320 487 T3

Esquema 2

5

10

15

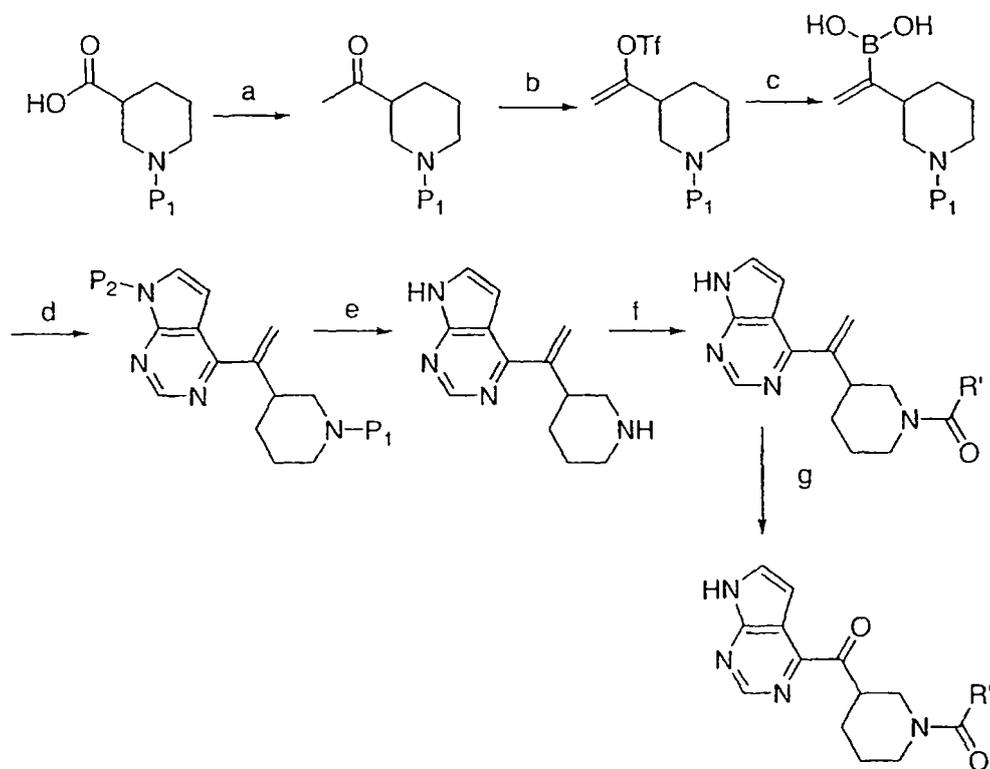
20

25

30

35

40



45

50

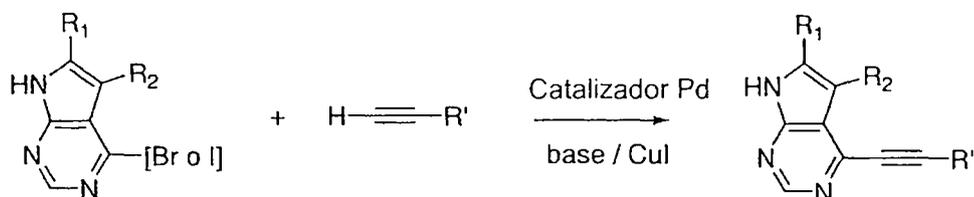
Condiciones: (a) i: HCl-HNMeOMe, EDCI, DIEA; ii: MeMgBr; (b) LiHMDS, PhNTf₂, THF, -78°C; (c) bispinacolato-borano, Pd(dppf)₂Cl₂, KOAc a continuación agua; (d) Pd(PPh₃)₄, KOAc, dioxano o DME, 100-180°C; (e) i: LiOH o NaOMe, ii: HCl; (f) R'COCl, R'OCOCl, o R'NCO; DIEA o R'OOH; EDCI; y DIEA/en las que R'COCl, R'OCOCl, y R'NCO se refieren a cloruros de ácidos, cloruros de oxalilo, e isocianatos que están disponibles comercialmente o que se pueden preparar a partir de materiales de partida disponibles comercialmente.

El Esquema 2 muestra procedimientos adicionales para la preparación de compuestos de esta invención. Además de cloruros de ácidos, isocianatos, y cloruros de oxalilo, se pueden usar otros compuestos que reaccionan con aminas para formar sustituciones P₁. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, R'-halógeno, R'-tosilo, R'-mesilato, R'S(O)₂Cl, R'NS(O)₂Cl, R'OH, R'COOH, y R'CH₂-halógeno. Los compuestos -C=CH₂ se pueden convertir opcionalmente en -C=O con ozonolisis (g).

Esquema 3

55

60



65

El Esquema 3 muestra un procedimiento adicional para la preparación de compuestos de esta invención. El bromuro o yoduro de arilo se puede acoplar con alquinos terminales sustituidos en presencia de paladio, una base, y CuI en condiciones de acoplamiento de Sonogashira (Sonogashira, Kenkichi. "Palladium-catalyzed alkylation" Editor(s): Negishi, Eiichi. Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis (2002), 1: 493-529. Editorial: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N. J.) para formar el producto mostrado. H-C≡C-R' se refiere a alquinos terminales adecuados que bien están disponibles comercialmente o que se pueden preparar a partir de materiales de partida disponibles comercialmente.

Aunque algunas formas de realización a modo de ejemplo han sido representadas y descritas anteriormente y en el presente documento, se apreciará que los compuestos de la invención se pueden preparar según los procedimientos descritos anteriormente de forma general usando materiales de partida apropiados mediante procedimientos disponibles en general para alguien con conocimientos ordinarios en la materia.

5 *Usos, formulaciones y administración*

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de proteína quinasas, incluyendo la familia JAK, las quinasas ROCK y PKA, particularmente las quinasas JAK2 y JAK3, y así
10 los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones, incluyendo, pero no limitado a, trastornos inmunodeficitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades auto-inmunitarias, trastornos proliferativos, enfermedades mediadas por el sistema inmunológico, trastornos respiratorios. Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en el que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento,
15 y opcionalmente comprenden un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable. En ciertas formas de realización, estas composiciones además comprenden opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que algunos de los compuestos de la presente invención puede existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no está limitado a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que tras la administración a un paciente que lo necesite sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se ha descrito en otra parte del presente documento, o un metabolito o uno de sus residuos.

Como se usa en el presente documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance de la valoración médica, son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares, y son proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal no tóxica de un compuesto de esta invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la materia. Por ejemplo, S. M. Berge y col., describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado al presente documento por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Los ejemplos de sales de adición ácida no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, o ácido malónico o mediante el uso de otros procedimientos usados en la materia tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluensulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalino-térreos, sales de amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Esta invención también contempla la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógenos básicos de los compuestos descritos en el presente documento. Los productos solubles o dispersables en agua o aceite se pueden obtener mediante esa cuaternización. Las sales representativas de metales alcalinos o metales alcalino-térreos incluyen de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio no tóxicos, de amonio cuaternario, y de amina usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato y arilsulfonato inferiores.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención adicionalmente comprenden un vehículo, adyuvante, o portador farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes de superficie activa, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según se adapte a la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación. Salvo en la medida en que cualquier medio portador sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como por la producción de cualquier efecto biológico no deseado o por otra interacción de forma deletérea con cualquier otro(s) componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso está contemplado para estar dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro

sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa o sacarosa; féculas tales como fécula de maíz y fécula de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto pulverizado; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de coco y ceras supositorias; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón; aceite de cártamo, aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, además también pueden estar presentes en la composición otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes para la liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, según el criterio del formulador.

En otro aspecto adicional, los compuestos de composiciones farmacéuticamente aceptables según la invención se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la reducción de la gravedad de un trastorno proliferativo, un trastorno cardiaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmunitario, una afección asociada al trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, o un trastorno mediado por el sistema inmunitario. En ciertas formas de realización de la presente invención una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es aquella cantidad eficaz para tratar o reducir la gravedad de un trastorno proliferativo, un trastorno cardiaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmunitario, una afección asociada al trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno psicótico, una enfermedad vírica, o un trastorno óseo o un trastorno mediado por el sistema inmunitario. Los compuestos y composiciones, según el procedimiento de la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de un trastorno proliferativo, un trastorno cardiaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmunitario, una afección asociada al trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno psicótico, una enfermedad vírica, un trastorno óseo o un trastorno mediado por el sistema inmunitario. La cantidad exacta necesaria variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su vía de administración, y similares. Los compuestos de la invención preferentemente se formulan en formas de dosificación unitarias para comodidad de su administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de un agente apropiado para el paciente a tratar. No obstante, se entiende que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el facultativo que atiende dentro del alcance de la valoración médica. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en materia médica. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, ungüentos, o gotas), bucalmente, en forma de pulverizador oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección a tratar. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención se pueden administrar oral o parenteralmente a niveles de dosificación de 0,01 mg/kg aproximadamente a 50 mg/kg y preferentemente de 1 mg/kg aproximadamente a 25 mg/kg aproximadamente de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para la administración por vía oral incluyen, pero no están limitadas a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de sorbitán de un ácido graso, y sus mezclas. Aparte de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, agentes edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular según técnicas conocidas usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y una disolución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga las bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

5 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable reducir la absorción del compuesto en la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con una mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de un compuesto administrado parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación del compuesto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

10 Las composiciones para la administración por vía rectal o vaginal preferentemente son supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de coco, polietilenglicol o una cera supositoria que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

15 Las formas de dosificación sólidas para la administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato de dicalcio y/o a) agentes de relleno o extensores tales como féculas, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, ácido silícico, b) agentes aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, c) agentes humectantes tales como glicerol, d) agentes desagregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, fécula de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) agentes acelerantes de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) agentes absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) agentes lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

20 También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con cubiertas y recubrimientos tales como envueltas entéricas y otras envueltas muy conocidas en materia de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacantes y también pueden ser de una composición que libere el principio(s) activo, sólo o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones embebidas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

25 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con cubiertas y recubrimientos tales como envueltas entéricas, envueltas para el control de la liberación y otras envueltas muy conocidas en materia de formulación farmacéutica. En esas formas de dosificación sólidas el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa, o fécula. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden contener agentes opacantes y también pueden ser de una composición que libere el principio(s) activo, sólo o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones embebidas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

30 Las formas de dosificación para la administración por vía tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier agente conservante o tamponante necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos, y gotas para los ojos también están contempladas para estar dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que presentan la ventaja añadida de proporcionar una liberación controlada de un compuesto en el cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana que controla la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o un gel polimérico.

Como se ha descrito en general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de proteína quinasas, particularmente para las quinasas de la familia JAK, ROCK y PKA. En una forma de realización específica, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de JAK2 y JAK3. Los compuestos y composiciones son útiles para el tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno en el que está implicada la activación de una quinasa de la familia JAK, ROCK y/o PKA en la enfermedad, afección, o trastorno. En una forma de realización particular, los compuestos y composiciones son útiles para el tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno en el que está implicada la activación de JAK2 y JAK3 en la enfermedad, afección, o trastorno. Cuando la activación de JAK2, JAK3, ROCK o PKA está implicada en una enfermedad, afección, o trastorno particular, la enfermedad, afección, o trastorno también se puede denominar “enfermedad mediada por JAK2”, “enfermedad mediada por JAK3”, “enfermedad mediada por ROCK” o “enfermedad mediada por PKA”, respectivamente. Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos y composiciones que comprenden estos compuestos, para uso en un procedimiento para el tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno en el que está implicada la activación de una quinasa de la familia JAK, ROCK o PKA, particularmente JAK2 o JAK3, en el estado patológico.

La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como inhibidor de una quinasa de la familia JAK, ROCK o PKA, particularmente JAK2 o JAK3, se puede someter a ensayo *in vitro*, *in vivo*, o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de la fosforilación o la actividad ATPasa de JAK2, JAK3, ROCK o PKA activada. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a JAK2, JAK3, ROCK o PKA. La unión del inhibidor se puede medir radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/quinasa y determinando la cantidad de radiomarcador unido. Alternativamente, la unión del inhibidor se puede determinar llevando a cabo un experimento de competición en el que nuevos inhibidores se incuban con la quinasa de interés unida a radioligandos conocidos.

El término “inhibir de manera detectable”, como se usa en el presente documento significa un cambio detectable en la actividad JAK2, JAK3, ROCK o PKA entre una muestra que comprende dicha composición y JAK2, JAK3, ROCK o PKA y una muestra equivalente que comprende JAK2, JAK3, ROCK o PKA, respectivamente, en ausencia de dicha composición.

El término “enfermedad mediada por JAK3” o “afección mediada por JAK3”, como se usa en el presente documento significa cualquier enfermedad u otra afección deletérea en la que se sabe que JAK3 desempeña un papel. Una afección o enfermedad mediada por JAK3 también significa aquellas enfermedades o afecciones que son aliviadas por el tratamiento con un inhibidor de JAK3. Tales afecciones incluyen, sin limitación, respuestas inmunitarias tales como reacciones alérgicas o reacciones de hipersensibilidad de tipo I, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo de trasplantes, enfermedad de hospedador contra injerto, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica, y esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos tales como esclerosis lateral amiotrófica familiar (ELAF), así como en tumores malignos sólidos y hematológicos tales como leucemias y linfomas.

El término “enfermedad mediada por JAK2” o “afección mediada por JAK2”, como se usa en el presente documento significa cualquier enfermedad u otra afección deletérea en la que se sabe que JAK2 desempeña un papel. Una afección o enfermedad mediada por JAK2 también significa aquellas enfermedades o afecciones que son aliviadas por el tratamiento con un inhibidor de JAK2. Tales afecciones incluyen, sin limitación, trastornos mieloproliferativos, incluyendo policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinófila crónica, síndrome hipereosinófilo y enfermedad sistémica de los mastocitos.

El término “enfermedad mediada por ROCK” o “afección mediada por ROCK”, como se usa en el presente documento significa cualquier enfermedad u otra afección deletérea en la que se sabe que ROCK desempeña un papel. Una afección o enfermedad mediada por ROCK también significa aquellas enfermedades o afecciones que son aliviadas por el tratamiento con un inhibidor de ROCK. Tales afecciones incluyen, sin limitación, hipertensión, angina, angina de pecho, contracción cerebrovascular, asma, trastorno de la circulación periférica, nacimiento prematuro, cáncer, disfunción eréctil, aterosclerosis, espasmos (vasoespasma cerebral y vasoespasma coronario), retinopatías (por ejemplo, glaucoma), trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, sida, osteoporosis, hipertrofia miocárdica, lesión inducida por isquemia/reperfusión, disfunción endotelial, enfermedad de Alzheimer, o hiperplasia prostática benigna. En otras formas de realización, tales afecciones en las que se sabe que ROCK desempeña un papel incluyen, sin limitación, hipertensión, vasoespasma cerebral, vasoespasma coronario, asma bronquial, parto prematuro, disfunción eréctil, glaucoma, proliferación de las células del músculo liso vascular, hipertrofia miocárdica, malignoma, lesión inducida por isquemia/reperfusión, disfunción endotelial, enfermedad de Crohn y colitis, crecimiento neurítico, enfermedad de Raynaud, angina, enfermedad de Alzheimer, hiperplasia prostática benigna, o aterosclerosis.

El término “enfermedad mediada por PKA” o “afección mediada por PKA”, como se usa en el presente documento significa cualquier enfermedad u otra afección deletérea en la que se sabe que PKA desempeña un papel. Una afección o enfermedad mediada por PKA también significa aquellas enfermedades o afecciones que son aliviadas por el tratamiento con un inhibidor de PKA. Las enfermedades o afecciones mediadas por incluyen, pero no están limitadas a, trastornos proliferativos y cáncer.

También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden emplear en terapias de combinación, esto es, los compuestos y composiciones farmacéuticamente acepta-

bles se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o posteriormente a, uno o más de otros procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticas o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los compuestos terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a conseguir. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad, o afección particular, son conocidos como “apropiados para la enfermedad, o afección, a tratar”.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será superior a la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprendiera ese agente terapéutico como único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas en el presente documento abarcará entre el 50% y el 100% aproximadamente de la cantidad presente normalmente en una composición que comprenda ese agente como único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de esta invención o sus composiciones farmacéuticamente aceptables también se pueden incorporar en composiciones para el recubrimiento de dispositivos médicos implantables, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para el recubrimiento de un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito en general anteriormente, y en clases y subclases del presente documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. En otro aspecto adicional, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito en general anteriormente, y en clases y subclases del presente documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable.

Por ejemplo, los stents vasculares se han usado para tratar la restenosis (estrechamiento de la pared de los vasos después de una lesión). No obstante, los pacientes que usan stents u otros dispositivos implantables se arriesgan a la formación de coágulos o a la activación plaquetaria. Estos efectos no deseados se pueden evitar o mitigar recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprenda un inhibidor de quinasa. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes de EE.UU. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos normalmente son materiales poliméricos biocompatibles tales como polímeros de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etilenvinilacetato, y sus mezclas. Opcionalmente los recubrimientos se pueden cubrir posteriormente con una cubierta superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o sus combinaciones para conferir características de liberación controlada a la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad JAK2, JAK3, ROCK o PKA en una muestra biológica, cuyo procedimiento comprende la puesta en contacto de dicha muestra biológica con un compuesto con la fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término “muestra biológica”, como se usa en el presente documento, es una muestra *ex vivo* o *in vitro*, e incluye, sin limitación, cultivos celulares o sus extractos; material de biopsia obtenido de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o sus extractos.

La inhibición de la actividad quinasa de JAK2, JAK3, ROCK o PKA en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por alguien con conocimientos en la materia. Los ejemplos de esos propósitos incluyen, pero no están limitados a, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de especímenes biológicos, y ensayos biológicos.

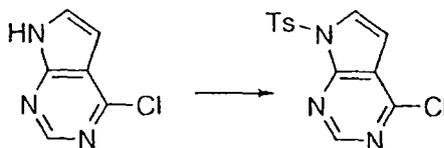
Ejemplos

Para los Ejemplos 1-7, los espectros de RMN ¹H se tomaron a 500 MHz usando un instrumento Bruker AMX 500. Las muestras para espectrometría de masas se analizaron en un espectrómetro de masas MicroMass ZQ o Quattro II funcionando en modo MS simple con ionización por electropulverización. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando inyección de flujo (FIA) o cromatografía. La fase móvil para todos los análisis espectrométricos de masas constaba de mezclas de acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,2% como agente modificador. Como se usa en el presente documento, el término “R_{tt}” se refiere al tiempo de retención de la HPLC, en minutos, asociado al compuesto.

ES 2 320 487 T3

Ejemplo 1

5

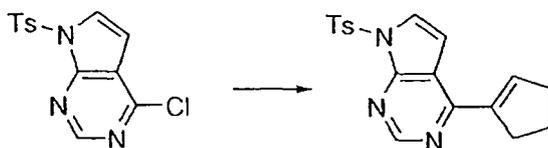


10

4-cloro-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

Una suspensión de 1 (307 mg, 2,00 mmol), cloruro de tosil (418 mg, 2,20 mmol) y K_2CO_3 recién molido (1,1 g, 8,0 mmol) en DMF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título (583 mg, 1,89 mmol, 95% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

20

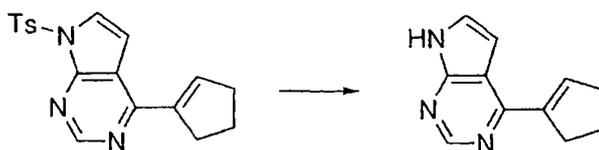


25

4-ciclopentenil-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

Una mezcla de 4-cloro-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (62 mg, 0,20 mmol), ácido ciclopentenborónico (27 mg, 0,24 mmol), KOAc (78 mg, 0,80 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (11 mg, 0,010 mmol), en dioxano (0,6 ml) se calentó a $150^\circ C$ (MW, 600 s) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía súbita (SiO_2 , 0-50% de EtOAc-hexanos, elución con gradiente) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 0,16 mmol, 81% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

35



40

4-ciclopentenil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Compuesto 1)

Una mezcla de 4-ciclopentenil-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (55 mg, 0,16 mmol) en metanol (0,5 ml) se trató con NaOMe (0,5 N, 0,25 ml) y se calentó a $60^\circ C$ durante 25 min, la reacción se diluyó, se inactivó con TFA, se concentró y se sometió a cromatografía súbita para proporcionar el compuesto del título (19 mg) en forma de sólido blanco.

50

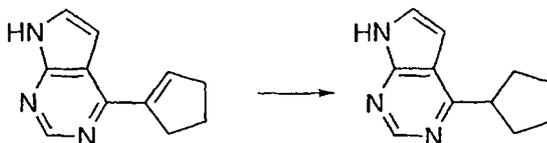
LC-MS $R_t = 1,57$ min, $(M+H^+)$ 186,00

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) 9,30 (sa, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,13 (c, 2H).

55

Ejemplo 2

60



65

ES 2 320 487 T3

4-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Compuesto 3)

Una mezcla de 4-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (11 mg, 0,060 mmol) y Pd-C (10% sobre carbono, 22 mg) en EtOAc (1 ml) se agitó en atmósfera de H₂ (balón) durante 5 h. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (10 mg) en forma de sólido blanco.

LC-MS R_t = 1,37 min, (M+H⁺) 188,10

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 9,00 (sa, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,24 (dd oculto, 1H), 6,63 (dd, 1H), 3,56 (c, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

Los compuestos de los Ejemplos 3-7 se prepararon según el Esquema II.

Ejemplo 3

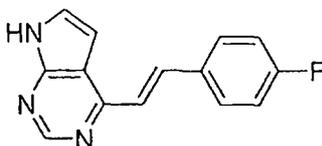


4-(1-phenilvinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Compuesto 8)

LC-MS R_t = 2 min, (M+H⁺) 221

RMN ¹H 500 MHz; DMSO-d₆: 12,6 (ma, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,4 (m, 5H), 6,03 (m, 3H).

Ejemplo 4

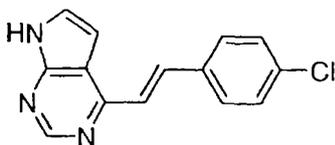


4-(4-fluoroestiril)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Compuesto 5)

LC-MS R_t = 2 min, (M+H⁺) 239

RMN ¹H: 500 MHz; DMSO-d₆: 13,8 (ma, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,92 (dd, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,27 (m, 1H).

Ejemplo 5



4-(4-cloroestiril)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Compuesto 6)

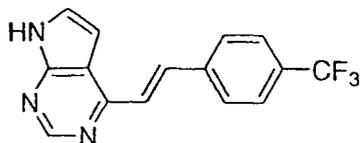
LC-MS R_t = 2,3 min, (M+H⁺) 255

RMN ¹H: 500 MHz; DMSO-d₆: 12,7 (ma, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,22 (m, 1H).

ES 2 320 487 T3

Ejemplo 6

5



10

4-(4-(trifluorometil)estiril)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Compuesto 7)

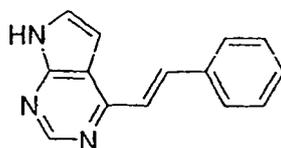
LC-MS R_{it} = 2,7 min, (M+H⁺) 289

15

RMN ¹H: 500 MHz; DMSO-d₆: 12,5 (ma, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,17 (m, 1H).

Ejemplo 7

20



25

4-estiril-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Compuesto 4)

30

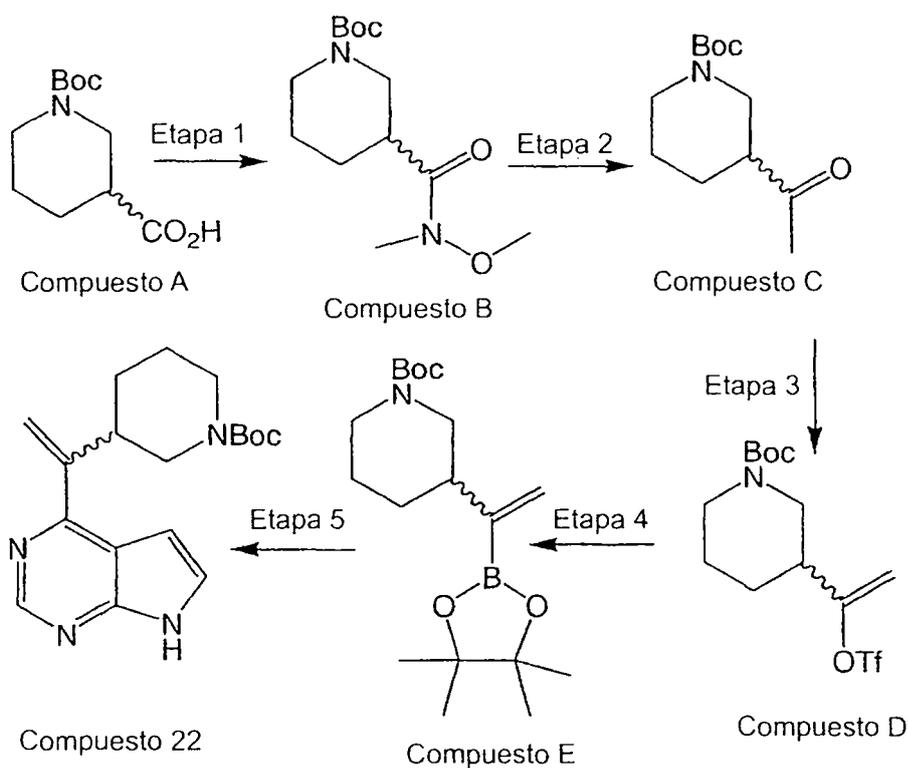
LC-MS R_{it} = 2 min, (M+H⁺) 221

RMN ¹H: 500 MHz; DMSO-d₆: 12,8 (ma, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,28 (m, 1H).

35 Ejemplo 8

Esquema III

40



65

ES 2 320 487 T3

Etapa 1

El compuesto A (ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-piperidincarboxílico) (4,60 g, 20,0 mmol) se suspendió en 40 ml de CH₂Cl₂. Se añadió EDCI (4,60 g, 24,0 mmol), seguido de N,O-dimetilamina (HCl) (2,34 g, 24,0 mmol) y DMAP catalítico. La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Todos los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Sin purificación adicional, el material se usó tal y como está. Rendimiento: 4,7 g, aproximadamente 86%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 3,73 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,87-2,81 (m, 4H), 1,94 (s, H), 1,73-1,65 (m, 4H), 1,49-1,46 (m, 9H).

Etapa 2

A una disolución del compuesto B (4,7 g, 17,2 mmol) en 70 ml de THF a 0°C (en N₂) se añadió una disolución 3,0 M (11,5 ml, 34,5 mmol) de bromuro de metilmagnesio en THF. Después de que la adición se hubo completado, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente a la que se dejó agitar durante toda la noche. La mezcla resultante se inactivó con una disolución acuosa saturada de KHSO₄ y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo en bruto se pasó a través de un tapón de gel de sílice y se eluyó con el 5-20% de EtOAc/Hexano. Rendimiento: 2,37 g, aproximadamente 60%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 4,10 (d, J = 12,0 Hz, H), 3,92 (s, H), 2,94 (dd, J = 10,3, 13,3 Hz, H), 2,82-2,77 (m, H), 2,52-2,48 (m, H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (dd, J = 3,6, 12,9 Hz, H), 1,73-1,69 (m, H), 1,56-1,44 (m, HH).

Etapa 3

El compuesto C (2,37 g, 10,4 mmol) se disolvió en 5,0 ml de THF y se añadió (en N₂) a una disolución de LiHMDS (13,0 ml, 13,0 mmol) a -78°C (baño de hielo seco-IPA). Después de 30 min, se añadió 2-[N,N-bis(trifluorometilsulfonil)amino]piridina (4,11 g, 11,5 mmol) y después de 10 min se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente a la que se dejó agitar durante toda la noche. La mezcla resultante se inactivó con una disolución acuosa saturada de KHSO₄ y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo en bruto se pasó a través de un tapón de gel de sílice y se eluyó con el 10% de EtOAc/Hexano. Rendimiento: 2,93 g, aproximadamente 79%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 5,19 (d, J = 4,1 Hz, H), 5,01 (dd, J = 1,0, 4,1 Hz, H), 4,14-4,11 (m, H), 2,84 (dd, J = 9,7, 13,2 Hz, 3H), 2,41 (s, H), 2,04-2,00 (m, H), 1,72 (t, J = 3,4 Hz, H), 1,52-1,46 (m, HH).

Etapa 4

El compuesto D (2,93 g, 8,2 mmol) se disolvió en 30 ml de tolueno. Se añadió bis(pinacolato)diboro (2,07 g, 8,2 mmol) seguido de trifenilfosfina (117,3 mg, 0,44 mmol) y fenóxido de potasio (1,48 g, 11,2 mmol). El matraz de reacción se desgasificó con Ar durante 5 min. Se añadió *trans*-diclorobis(trifenilfosfina) de paladio (II) (157,0 mg, 0,22 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a 55°C durante 3 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente a la que se agitó durante toda la noche. La mezcla resultante se diluyó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo en bruto se pasó a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con el 5-15% de EtOAc/Hexano. El fenol aún estaba presente, de manera que el material se disolvió en Et₂O y se lavó con una disolución de NaOH 1N. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 2,01 g, aproximadamente 73%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 5,83 (d, J = 2,6 Hz, H), 5,65 (s, H), 4,07 (dd, J = 1,6, 12,8 Hz, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,26 (t, J = 11,2 Hz, H), 1,82-1,79 (m, H), 1,67-1,64 (m, H), 1,50 (t, J = 3,7 Hz, HH), 1,29-1,19 (m, 12H).

Etapa 5

El compuesto E (45,7 mg, 0,14 mmol) se disolvió en 1,0 ml de DME. Se añadió 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (20,8 mg, 0,14 mmol) seguido de una disolución de Na₂CO₃ 2,0 M (200 µl, 0,4 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 5 minutos y se añadió tetraquitrifenilfosfina de paladio (0) catalítica. La mezcla resultante se calentó a 160°C por irradiación de microondas. Después de 10 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con H₂O y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre un tapón de gel de sílice y se eluyó con el 10-30% de EtOAc/Hexano. Rendimiento: 7,1 mg de Compuesto 22.

Ejemplo 9

Esquema IV

5

10

15

20

25

30

35

40

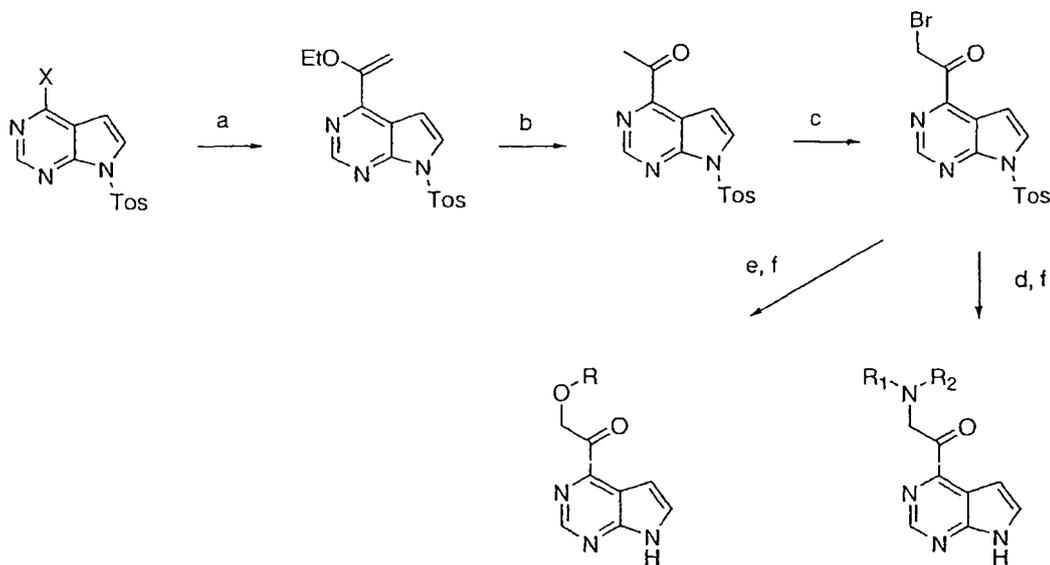
45

50

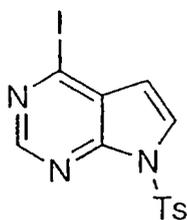
55

60

65

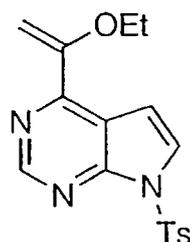


(a) tri-n-butyl(1-etoxivinil)estaño, Pd(PPh₃)₂Cl₂, tolueno, 90°C (b) HCl 6N, MeOH, THF (c) HBr, HOAc (d) HNR₁R₂, Et₃N (e) NaOR o HOR, Et₃N (f) LiOH, o NaOMe



4-Yodo-7-(toluen-4-sulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

[5 g, 16,2 mmol] de 4-cloro-7-(toluen-4-sulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (como se ha descrito en el Ejemplo 1) se añadió en pequeñas porciones, a 100 ml de ácido yodhídrico estabilizado al 47% agitando en frío a 0°C y se agitó durante una hora en frío; la temperatura a continuación se dejó subir hasta temperatura ambiente y se agitó 5 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el sólido se aisló mediante filtración por succión, el sólido se lavó con agua adicional. El sólido en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con dos veces con una disolución de hidrogenocarbonato sódico saturado, se trató con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida y se trituró con una mezcla 2:1 de hexanos/MTBE para dar 5,7 g de un material blanco (88%). RMN ¹H: 500 MHz en CDCl₃, δ 8,61 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 2,4 (s, 3H).



ES 2 320 487 T3

Etapa a

4-(1-Etoxi-vinil)-7-(toluen-4-sulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

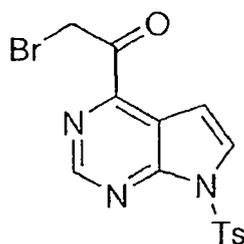
5 [10 g, 25 mmol] de 4-yodo-7-(toluen-4-sulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (como se ha descrito anteriormente) se disolvió/suspendió en 200 ml de tolueno seco junto con [2,0 g, 2,85 mmol] de dicloruro bis-trifenilfosfina de paladio (II). La mezcla se purgó con nitrógeno gaseoso durante ~5 minutos antes de calentar la mezcla a 90°C en un baño de aceite en atmósfera de nitrógeno gaseoso. Se añadió lentamente gota a gota en 2 horas [12,66 ml, 13,54 g, 37,5 mmol] de tri-n-butil(1-etoxivinil)estaño en 100 ml de tolueno seco. Después de completar la adición, la mezcla se calentó durante 6 horas más en nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida hasta que el volumen restante era 1/5 del original. A esta suspensión se añadieron 160 ml de éter de petróleo y la mezcla se agitó durante 1 hora, el sólido se aisló mediante filtración por succión y se lavó con éter de petróleo. El sólido húmedo se suspendió en acetonitrilo, se agitó durante una hora y el sólido se volvió a aislar mediante filtración por succión y se secó al aire. El sólido amarillo pálido resultante, 7,2 g que representa un 82% de rendimiento, se utilizó sin tratamiento adicional. RMN ¹H: 500 MHz en CDCl₃ δ 8,9 (s, 1H), 8,07 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,7 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 5,7 (d, 1H, J = 2 Hz), 4,58 (d, 1H, J = 2 Hz), 4,0 (c, 2H), 2,4 (s, 3H), 1,5 (t, 3H).



Etapa b

1-[7-(Toluen-4-sulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-etanona

35 [7,25 g, 21,12 mmol] de 4-(1-etoxi-vinil)-7-(toluen-4-sulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina se disolvió en 50 ml de cada uno de metanol y TΗF y se agitó con 10 ml de HCl 6N durante 4,0 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fracción orgánica se trató con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El material residual en bruto se trituró con una mezcla de MTBE y éter de petróleo (1:4) durante varias horas y el sólido finalmente se aisló mediante filtración por succión y se secó al aire. Los 5,95 g del material amarillo pálido, que representan un 89% de rendimiento se usaron sin purificación adicional. RMN ¹H: 500 MHz CDCl₃ δ 9,0 (s, 1H), 8,08 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,3 (m, 3H), 2,8 (s, 3H), 2,4 (s, 3H).



Etapa c

2-Bromo-1-[7-(toluen-4-sulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-etanona

60 [5,95 g, 18,88 mmol] de 1-[7-(toluen-4-sulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-etanona se disolvió/suspendió en 90 ml de ácido acético glacial y [7,53 ml, 10,197 g, 37,76 mmol] de bromuro de hidrógeno al 30% en ácido acético. A esta mezcla en agitación a temperatura ambiente se le añadió [0,970 ml, 3,02 g, 18,88 mmol] de bromo en 10 ml de ácido acético glacial en 1,0 hora. La reacción se agitó 4,0 horas más a temperatura ambiente, tiempo durante el que se forma un precipitado amarillo. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo sólido en bruto se trituró/agitó con MTBE durante toda la noche y el sólido se aisló mediante filtración por succión y se secó al aire para dar 4,2 g de un sólido

ES 2 320 487 T3

amarillo pálido, y un 56,6% de rendimiento. RMN ¹H: 500 MHz en CDCl₃ 69,1 (s, 1H), 8,09 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 4,83 (s, 2H), 2,4 (s, 3H).

Etapas d, e

5

La conversión del bromuro se puede conseguir por desplazamiento nucleófilo con aminas primarias o secundarias (es decir, etapa d) o por tratamiento con un alcohol (es decir, etapa e) en condiciones básicas.

Etapas f

10

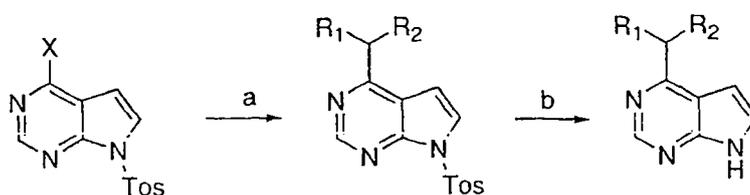
El compuesto se desprotege como se ha descrito para el Compuesto 1.

Ejemplo 10

15

Esquema V

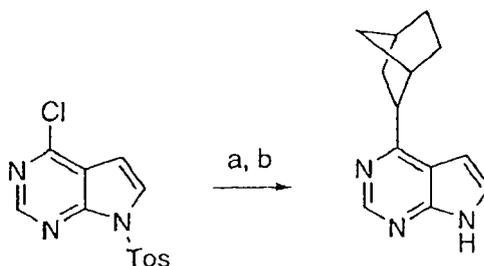
20



25

(a) Haluro de alquilcinc, THF, r.t.-100°C (b) LiOH/THF o NaOMe/MeOH

30



35

40

(a) Haluro de alquilcinc, THF, r.t -80°C (b) NaOMe/MeOH.

Etapas a, b

45

4-Biciclo[2,2,1]hept-2-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

50

A una disolución de N-tosil-4-clorodesazapurina (40 mg, 0,13 mmol) en THF anhidro (0,5 ml) se le añadió un haluro de alquilcinc apropiado (por ejemplo, bromuro de exo-2-norbornilcinc [0,40 ml, 0,5 M]) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se calentó a 80°C durante 1,5 h más y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con NaOMe (200 μ l, 0,5 M) en MeOH a 50°C durante 1,5 h antes de tratarla. Se añadió sal de Rochelle y la mezcla se extrajo repetidamente con EtOAc. La fase orgánica se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por HPLC para dar el Compuesto 26. LC-MS: RT = 1,86, (M+H) = 214,2; RMN ¹H (DMSO) 12,42 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,62 (sa, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,67 (d, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,55-1,42 (m complejo, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 1,17 (d, 1H), 0,99 (m, 1H).

55

Los Compuestos 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30 y 31 se prepararon mediante el procedimiento descrito anteriormente.

60

65

ES 2 320 487 T3

La Tabla 4 a continuación representa datos de RMN ¹H (RMN) y datos de espectros de masas de cromatografía de líquidos de ejemplo, presentados como masa más protón (M+H), según se determinan por electropulverización, y el tiempo de retención (RT) para ciertos compuestos de la presente invención, en los que los números del compuesto en la Tabla 4 se corresponden con los números representados en la Tabla 3 (las celdas vacías indican que no se realizó la prueba):

TABLA 4

Nº de Compuesto	M+H ⁺	LC-MS R _t	¹ H NMR
2	Lot 1: 200.00	Lot1: 1.93	Lot 1: (500 MHz, CDCl ₃) 8.92 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.26 (buried dd, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.72 (dd, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)
9	301.00	2.05	(CDCl ₃) 10.07 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 2.86 (br s, 2H), 1.52 (s, 9H)
10			(d4-methanol) 8.71 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.54 (dd, 2H), 3.06 (br s, 2H)
11	213.80	2.40	(500 MHz, CDCl ₃) 9.24 (s, 1H), 7.7 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.93 (br s, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.29 (d, 3H)
12	228.19	2.17	(500 MHz, CD ₃ OD) 8.90 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.83 (br s, 2H), 2.79 (m, 1H), 1.85 (complex m, 4H), 1.75 (br d, 1H), 1.47-1.24 (complex m, 5H)
13	218.00	1.50	500Mhz:DMSO-d6: 12.1(br s,1H), 8.7(s,1H), 7.5(s,1H), 7.0(s,1H), 6.73 (s, 1H), 3.45(s,2H), 2.9(s,4H)
14	146.00	0.60	(CDCl ₃) 10.70 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 5.82 (dd, 1H)
15	242.90	0.52	
16	310.90	1.61	
17	268.20	0.60	(d4-methanol) 8.76 (s, 1H), 7.61 (d, 1), 6.93 (d, 1H), 6.90 and 6.86 (2m, 1H), 4.40 and 4.34 (2m, 2H), 4.01 and 3.97 (2s, 2H), 3.90 and 3.78 (2t, 2H), 2.94 (m, 2H)
18	214.23	1.97	(500MHz, CD ₃ OD) 8.81 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.78 and 5.77 (two s, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H) ppm.
19	214.21	1.75	(500MHz, CD ₃ OD) 8.86 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.23 (d, 3H), 1.18 (d, 3H) ppm.
20	214.20	2.60	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) 8.86 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).
21	211.90	1.60	500MHz, CDCl ₃ : 12.3.0(br m,1H), 9.0(s,1H), 7.63(s,1H), 7.58(s,1H), 6.93 (s,1H), 3.75(s,1H), 3.30(s,1H), 1.97(m,2H), 1.74(d,1H), 1.45(d,1H), 1.33 (m,1H), 1.22(m,1H)
22	328.90	2.46	500 Mhz, CDCl ₃ 10.16 (s, br, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.11 (d, br, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.79 (t, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.64 - 1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).
23	224.20	1.91	
24	220.20	1.52	12.47 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (q, 1H), 3.16 (m, 2H), 1.15 (d, 3H)
25	176.20	1.65	
27	216.20	2.04	
28	201.20	1.48	
29	234.20	1.52	
30	243.20	1.91	
31	190.20	1.91	

ES 2 320 487 T3

Ejemplo 11

Ensayo de inhibición de JAK3

5 Los compuestos se seleccionaron por su capacidad para inhibir la JAK usando el ensayo mostrado a continuación. Las reacciones se llevaron a cabo en un tampón quinasa que contiene HEPES 100 mM (pH 7,4), DTT 1 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, y BSA al 0,01%.

10 Las concentraciones de sustrato en el ensayo eran de ATP 5 μM (200 μCi/μmol de ATP) y poli(Glu)₄Tyr 1 μM. Las reacciones se llevaron a cabo a 25°C y JAK3 1 nM.

15 A cada pocillo de una placa de policarbonato de 96 pocillos se le añadió 1,5 μl de un inhibidor de la JAK3 candidato junto con 50 μl de tampón quinasa que contiene poli(Glu)₄Tyr 2 μM y ATP 10 μM. A continuación esto se mezcló y se añadieron 50 μl de tampón quinasa que contiene enzima JAK3 2 nM para comenzar la reacción. Después de 20 minutos a temperatura ambiente (25°C), la reacción se detuvo con 50 μl de ácido tricloroacético al 20% (TCA) que también contenía ATP 0,4 mM. A continuación todo el contenido de cada pocillo se transfirió a una placa con filtro de fibra de vidrio de 96 pocillos usando un TomTek Cell Harvester. Después de lavar, se añadieron 60 μl de fluido de centelleo y la incorporación de ³³P se detectó en un Perkin Elmer TopCount.

20 Ejemplo 12

Ensayo de inhibición de JAK2

25 Se llevó a cabo como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 11, excepto que se usó la enzima JAK2, la concentración final de poli(Glu)₄Tyr es 15 μM, y la concentración de ATP final es 12 μM.

Ejemplo 13

Ensayos de inhibición de ROCK

30 Los compuestos se seleccionaron por su capacidad para inhibir la actividad ROCK I (AA 6-553) usando un sistema enzimático acoplado normal (Fox y col. Protein Sci. 7: 2249, 1998). Las reacciones se llevaron a cabo en una disolución que contiene HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 2 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones finales del sustrato en el ensayo son ATP 45 μM (Sigma Chemicals, St Louis, MO) y péptido 200 μM (American Peptide, Sunnyvale, CA). Las reacciones se llevan a cabo a 30°C y ROCK I 45 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimático acoplado son fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 350 μM, 30 μg/ml de piruvato quinasa y 10 μg/ml lactato deshidrogenasa.

40 Los compuestos se seleccionaron por su capacidad para inhibir la ROCK usando un ensayo enzimático radiactivo normal. Los ensayos se llevan a cabo en una disolución que contiene HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 2 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones finales del sustrato en el ensayo son [γ -³³P] ATP 13 μM (25 mCi ³³P ATP/mmol de ATP, Perkin Elmer, Cambridge, MA/Sigma Chemicals, St Louis, MO) y 27 μM Myelin Basic Protein (MBP). La concentración final de enzima en el ensayo es ROCK 5 nM. Los ensayos se llevan a cabo a temperatura ambiente. 1,5 μl de una disolución madre de DMSO que contienen diluciones seriadas del compuesto de la presente invención (concentraciones que abarcan entre 10 μM y 2,6 nM) se pusieron en una placa de 96 pocillos. Se añadieron 50 μl de Disolución 1 (HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, [γ -³³P] ATP 26 mM) a la placa. La reacción se inició mediante la adición de 50 μl de Disolución 2 (HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, DTT 4 mM, MBP 54 mM y ROCK 10 nM). Después de 2 horas la reacción se inactivó con 50 μl de ácido tricloroacético al 30% (TCA, Fisher) que contiene ATP 9 mM. La transferencia de 140 μl de la reacción inactivada a una placa con un filtro de fibra de vidrio (Corning, Cat. N° 3511) se realiza después de lavar tres veces con TCA al 5%. Se añadieron 50 μl de fluido de centelleo Optima Gold (Perkin Elmer) y las placas se contaron en un Top Count (Perkin Elmer). Después de eliminar los valores basales medios para todos los puntos los datos se ajustaron usando el software Prism para obtener una K_i(ap).

55 Ejemplo 14

Ensayo de inhibición de PKA

60 Los compuestos se seleccionaron por su capacidad para inhibir la PKA usando un sistema enzimático acoplado normal (Fox y col. Protein Sci. 7: 2249, 1998). Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM y DMSO al 3%. Las concentraciones finales del sustrato en el ensayo son ATP 50 μM (Sigma Chemicals, St Louis, MO) y péptido 80 μM (Kampeptide, American Peptide, Sunnyvale, CA). Los ensayos se llevan a cabo a 30°C y PKA 18 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimático acoplado son fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 μM, 30 μg/ml de piruvato quinasa y 10 μg/ml lactato deshidrogenasa.

65 Se preparó una disolución madre de tampón de ensayo que contiene todos los reactivos listados anteriormente, con excepción del ATP, y el compuesto de prueba de la presente invención. 55 μl de disolución madre se pusieron en una placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 2 μl de disolución madre de DMSO que contiene diluciones seriadas

ES 2 320 487 T3

del compuesto de prueba de la presente invención (normalmente partiendo de una concentración final de $5 \mu\text{M}$). La placa se incubó previamente durante 10 minutos a 30°C y la reacción se inició mediante la adición de $5 \mu\text{l}$ de ATP (concentración final $50 \mu\text{M}$). Se determinaron las velocidades de reacción iniciales con un lector de placas Molecular Devices SpectraMax Plus durante un intervalo de tiempo de 15 minutos. Se calcularon los datos para la CI_{50} y la K_i a partir del análisis de regresión no lineal usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0a para Macintosh, GraphPad Software, San Diego, California, USA).

La Tabla 5 presenta los datos de inhibición de la enzima (K_i) para ciertos compuestos de ejemplo. Los números del compuesto en la Tabla 5 se corresponden con aquellos compuestos presentados en la Tabla 3. En la Tabla 5, "A" representa una K_i inferior a $0,5 \mu\text{M}$, "B" representa una K_i entre $0,5$ y $5,0 \mu\text{M}$, y "C" representa una K_i superior a $5,0 \mu\text{M}$.

Nº de compuesto	JAK2	JAK3	PKA	ROCK
1	A	A	B	B
2	A	A	B	B
3	B	B	B	B
4	A	A	B	B
5	A	A	B	B
6	A	A	B	B
7	A	A	B	B
8	C	B	B	B
9	A	A	B	B
10	C	C	B	B
11	B	A	B	B
12	B	B	B	B
13	A	A	B	B
14	B	B	B	B
15	C	C	B	B
16	B	C	B	B
17	A	B	B	B
18	A	A	B	B
19	A	A	B	B
20	A	A	B	B
21	A	A	B	B
22	B	B	B	B
23	B	B	B	B

ES 2 320 487 T3

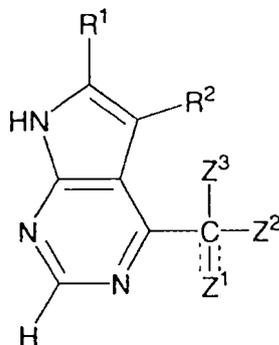
(Continuación)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

N° de compuesto	JAK2	JAK3	PKA	ROCK
24	C	C	B	B
25	B	B	B	B
26	A	A	B	B
27	A	A	B	B
28	B	B	B	B
29	B	B	B	B
30	B	B	B	B
31	A	A	B	B

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula (I):



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R¹ es H, -NO₂, -CN, -OCF₃, halógeno, o amino; o un grupo alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 0-10 grupos J^R;

R² es H, -NO₂, -CN, -OCF₃, halógeno, o amino; o un grupo alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 0-10 grupos J^R;

Z¹ es un grupo alifático C₁₋₆ o cicloalifático C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 0-10 grupos J^Z; si el enlace entre Z¹ y C es un enlace doble, entonces Z¹ también puede ser =O, =NR, o =C(R)₂;

Z² es H o halógeno; o haloalquilo C₁₋₁₀, haloalcoxi C₁₋₄, Y, -(V_n)-CN, -(V_n)-NO₂, -(V_n)-OH, -(V_n)-(alifático C₁₋₆), -(V_n)-(heterociclilo C₃₋₁₂), -(V_n)-(arilo C₆₋₁₀), -(V_n)-(heteroarilo de 5-10 miembros), o -(V_n)-(cicloalifático C₃₋₁₀) opcionalmente sustituido con 0-10 grupos J^Z; o

Z¹ y Z², junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo Q;

Z³ es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 0-3 grupos J^Z; o

Z¹, Z², y Z³, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo bicíclico de 6-14 miembros saturado, parcialmente saturado, o insaturado con 0-3 heteroátomos;

si el enlace entre Z¹ y C es un enlace triple, entonces Z² y Z³ están ausentes; y

si el enlace entre Z¹ y C es un enlace doble, entonces Z³ está ausente;

Q es un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente saturado con 0-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que dicho Q está opcional e independientemente fusionado a Q¹ o Q²; o a ambos Q¹ y Q²; en el que dicho Q está opcionalmente sustituido con 0-4 grupos J^Q;

Q¹ es un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, parcialmente saturado, o insaturado con 0-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que dicho grupo Q¹ está opcionalmente sustituido con 0-4 grupos J^Q;

Q² es un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, parcialmente saturado, o insaturado con 0-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que dicho grupo Q² está opcionalmente sustituido con 0-4 grupos J^Q;

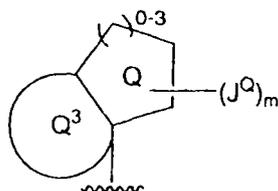
R es H, un grupo alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, o heterociclilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido; o dos grupos R, sobre el mismo sustituyente o sobre sustituyentes diferentes, junto con el(los) átomo(s) al cual está unido cada grupo R, forman un anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico de 3-14 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que dicho R está opcionalmente sustituido con 0-10 grupos J^R;

ES 2 320 487 T3

2. El compuesto según la reivindicación 1, en la que Z^1 , Z^2 , y Z^3 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman el anillo bicíclico mostrado en la Fórmula II:

5

10



II

15

en la que

Q^3 es un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, insaturado, o parcialmente saturado;

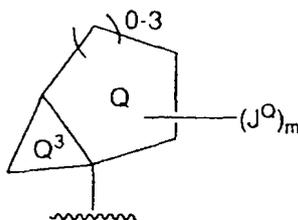
20

Q y Q^3 están cada uno opcional e independientemente sustituidos con 0-4 grupos J^Q .

3. El compuesto según la reivindicación 2, en la que Q^3 es un grupo ciclopropilo y ambos Q y Q^3 están cada uno opcional e independientemente sustituidos con 0-2 grupos J^Q como se muestra en la fórmula III:

25

30



III.

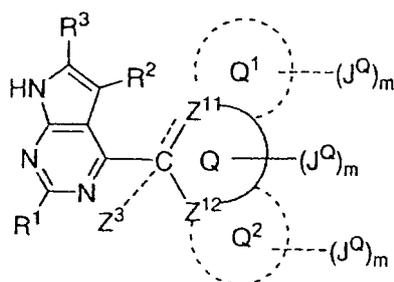
35

4. El compuesto según la reivindicación 1, en la que Z^1 y Z^2 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un compuesto como se muestra en la fórmula IV:

40

45

50



IV

55 en la que:

Z^{11} se selecciona entre C, N, O, o S;

Z^{12} se selecciona entre C, N, O, o S;

60

Q es un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente saturado, opcionalmente fusionado a Q^1 o Q^2 ;

65

Q^1 y Q^2 son cada uno independientemente un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado;

Q , Q^1 y Q^2 cada uno contiene independientemente hasta tres heteroátomos seleccionados entre O, N, o S;

ES 2 320 487 T3

m es 0-4; y se selecciona independientemente para Q, Q¹ y Q²; y

Z³ es H; o si el enlace entre C y Z¹¹ es un enlace doble, entonces Z³ está ausente.

5 5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que Z¹¹ y Z¹² son cada uno independientemente carbono.

6. El compuesto según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que Q es un monociclo C₃₋₇ y Q¹ y Q² están ausentes.

10 7. El compuesto según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que Q y Q¹ juntos forman un anillo bicíclico fusionado de 6-14 miembros y Q² está ausente.

8. El compuesto según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que Q, Q¹, y Q² juntos forman un anillo tricíclico fusionado de 8-20 miembros.

15 9. El compuesto según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que Z¹² es carbono y el anillo fusionado de Q, Q¹, y opcionalmente Q² es como se muestra en la fórmula V:



en la que cada uno de Q, Q¹, y Q² contiene independiente y opcionalmente

35 a) 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S; y

b) 0-4 sustituyentes J^Q.

10. El compuesto según la reivindicación 9, en el que los átomos de hidrógeno en el punto de fusión entre el anillo Q y el anillo Q¹ están en conformación *cis* como se muestra en la fórmula VI:



55 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 6-10, en el que C-Z¹¹ es un enlace simple.

12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 6-10, en el que C=Z¹¹ es un enlace doble.

60 13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2-12, en el que el anillo Q contiene dos heteroátomos.

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2-12, en el que el anillo Q contiene un heteroátomo.

65 15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2-12, en el que el anillo Q contiene cero heteroátomos.

16. El compuesto según la reivindicación 13, en el que cada uno de dichos heteroátomos se selecciona independientemente entre nitrógeno, o azufre.

ES 2 320 487 T3

17. El compuesto según la reivindicación 13, en el que ambos heteroátomos son nitrógeno.

18. El compuesto según la reivindicación 14, en el que el heteroátomo es nitrógeno.

5 19. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 13, 14 y 16, en el que el azufre está opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 grupos oxo.

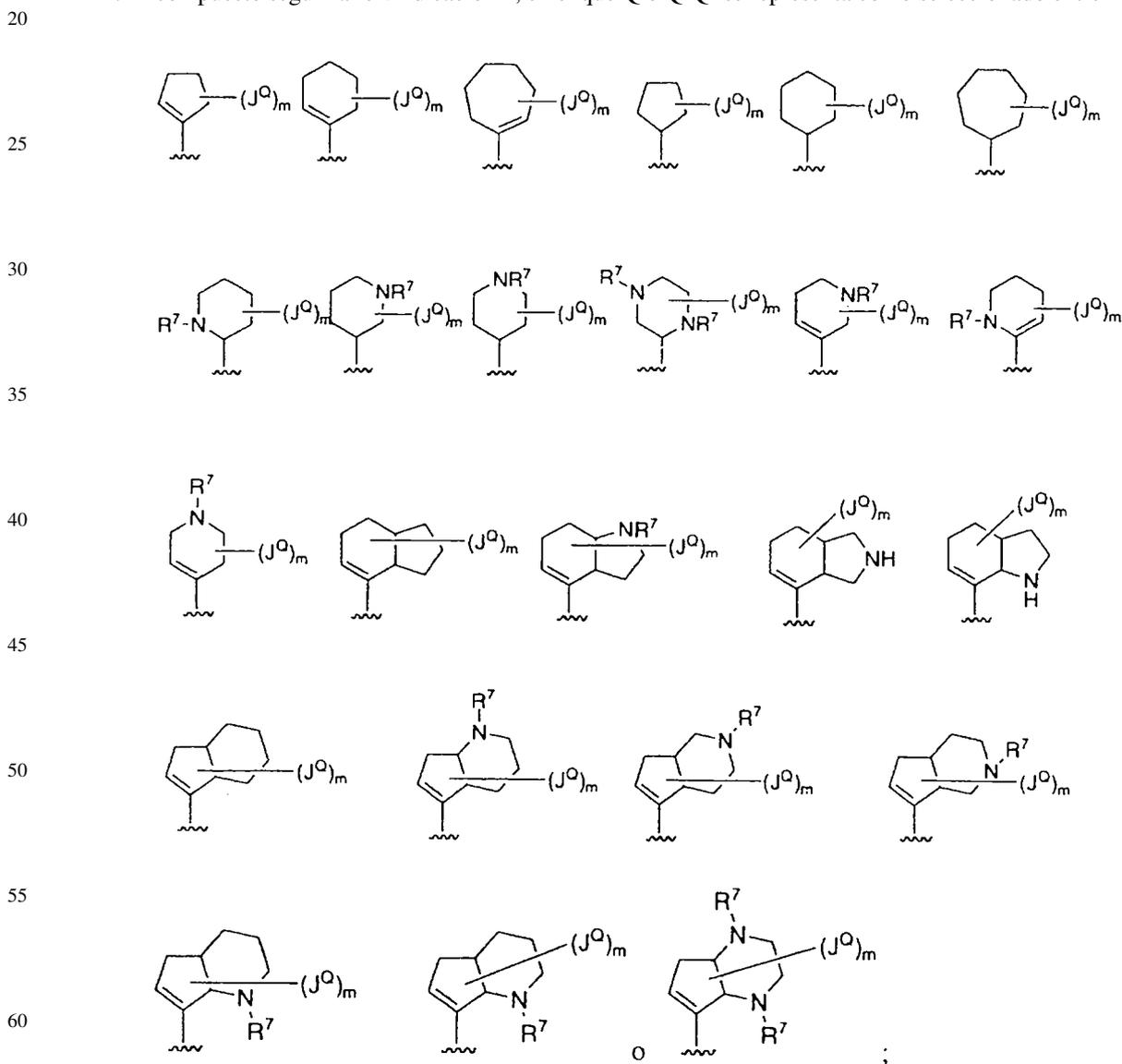
20. El compuesto según la reivindicación 15, en el que el anillo Q es un grupo cicloalifático de 5-7 miembros.

10 21. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7-20, en el que Q¹ es un anillo arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros.

15 22. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7-20, en el que Q¹ es un anillo cicloalifático de 5-8 miembros.

23. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7-20, en el que Q¹ es un anillo heterocíclico de 5-8 miembros.

24. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Q o Q¹ se representa como seleccionado entre



65 en las que cada uno de R⁷ y J^Q se selecciona independientemente entre hidrógeno, Y, -(V_n)-CN, -(V_n)-NO₂, -(V_n)-OH, -(V_n)-(alifático C₁₋₆), -(V_n)-(heterociclilo C₃₋₁₂), -(V_n)-(arilo C₆₋₁₀), -(V_n)-(heteroarilo de 5-10 miembros), -(V_n)-(cicloalifático C₃₋₁₀), y -(cicloalifático C₃₋₁₀)-(heterociclilo C₃₋₁₂);

ES 2 320 487 T3

para cada Q y Q¹, m es independientemente 0-3; y

cada R⁷ y J^Q está opcional e independientemente sustituido con 0-10 grupos J^R.

- 5 25. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 21-24, en el que m es 0.
26. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 21-24, en el que m es 1 ó 2.
- 10 27. El compuesto según la reivindicación 25 o la reivindicación 26, en el que J^Q es Y, -(V¹_n)-CN, -(V¹_n)-NO₂, -(V¹_n)-OH, -(V¹_n)-(alifático C₁₋₆), -(V¹_n)-(heterociclilo C₃₋₁₂), -(V¹_n)-(arilo C₆₋₁₀), -(V¹_n)-(heteroarilo de 5-10 miembros), -(V¹_n)-(cicloalifático C₃₋₁₀), o -(cicloalifático C₃₋₁₀)-(heterociclilo C₃₋₁₂); en las que
- 15 V¹ es -G^V-(X)_p, en la que X es un grupo alifático C₁₋₉ en el que hasta dos unidades metileno se sustituyen por -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO₂NR-, -NR-SO₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRSO₂NR-, -SO-, o -SO₂-;
- p es 0 ó 1;
- n es 0 ó 1;
- 20 G^V se selecciona entre C=O, C(=O)NR, S(O)₂ o S(O); y
- dicho J^Q está opcionalmente sustituido con 0-10 grupos J^R.
- 25 28. El compuesto según la reivindicación 27, en el que X es un grupo alifático C₁₋₄ y J^Q está opcionalmente sustituido con 0-3 grupos J^R.
29. El compuesto según la reivindicación 27, en el que n es 0.
- 30 30. El compuesto según la reivindicación 27 ó 28, en el que n es 1.
31. El compuesto según la reivindicación 29 o la reivindicación 30, en el que p es 0.
32. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 27-31, en el que G^V es C=O.
- 35 33. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄.
34. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente H.
35. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 24-34, en el que R⁷ se selecciona independientemente entre Y, -(V¹_n)-CN, -(V¹_n)-NO₂, -(V¹_n)-OH, -(V¹_n)-(alifático C₁₋₆), -(V¹_n)-(heterociclilo C₃₋₁₂), -(V¹_n)-(arilo C₆₋₁₀), -(V¹_n)-(heteroarilo de 5-10 miembros), -(V¹_n)-(cicloalifático C₃₋₁₀), o -(cicloalifático C₃₋₁₀)-(heterociclilo C₃₋₁₂); en las que
- 45 V¹ es -G^V-(X)_p en la que X es un grupo alifático C₁₋₉ en el que hasta dos unidades metileno se sustituyen por -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO₂NR-, -NR-SO₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRSO₂NR-, -SO-, o -SO₂-;
- 50 p es 0 ó 1;
- n es 0 ó 1; y
- 55 G^V se selecciona entre C=O, C(=O)NR, S(O)₂ o S(O).

60

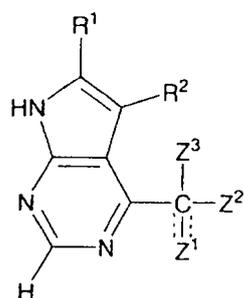
65

36. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula VII:

5

10

15

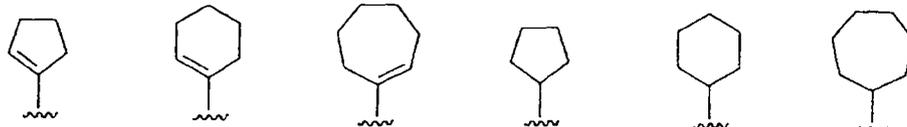


Fórmula VII

20

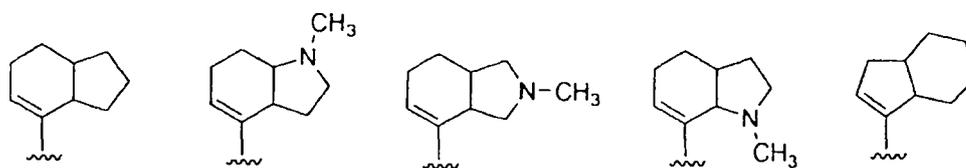
en la que A se selecciona entre:

25



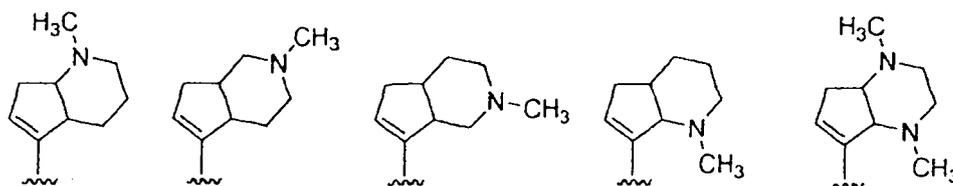
30

35



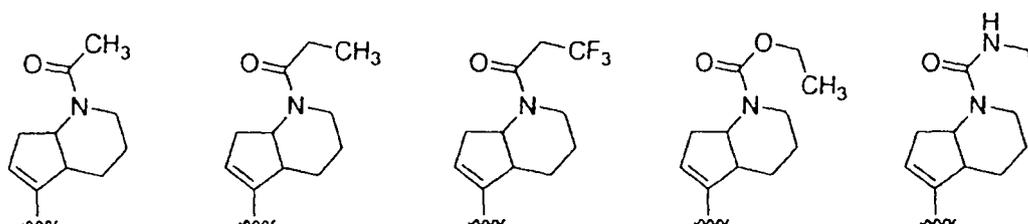
40

45



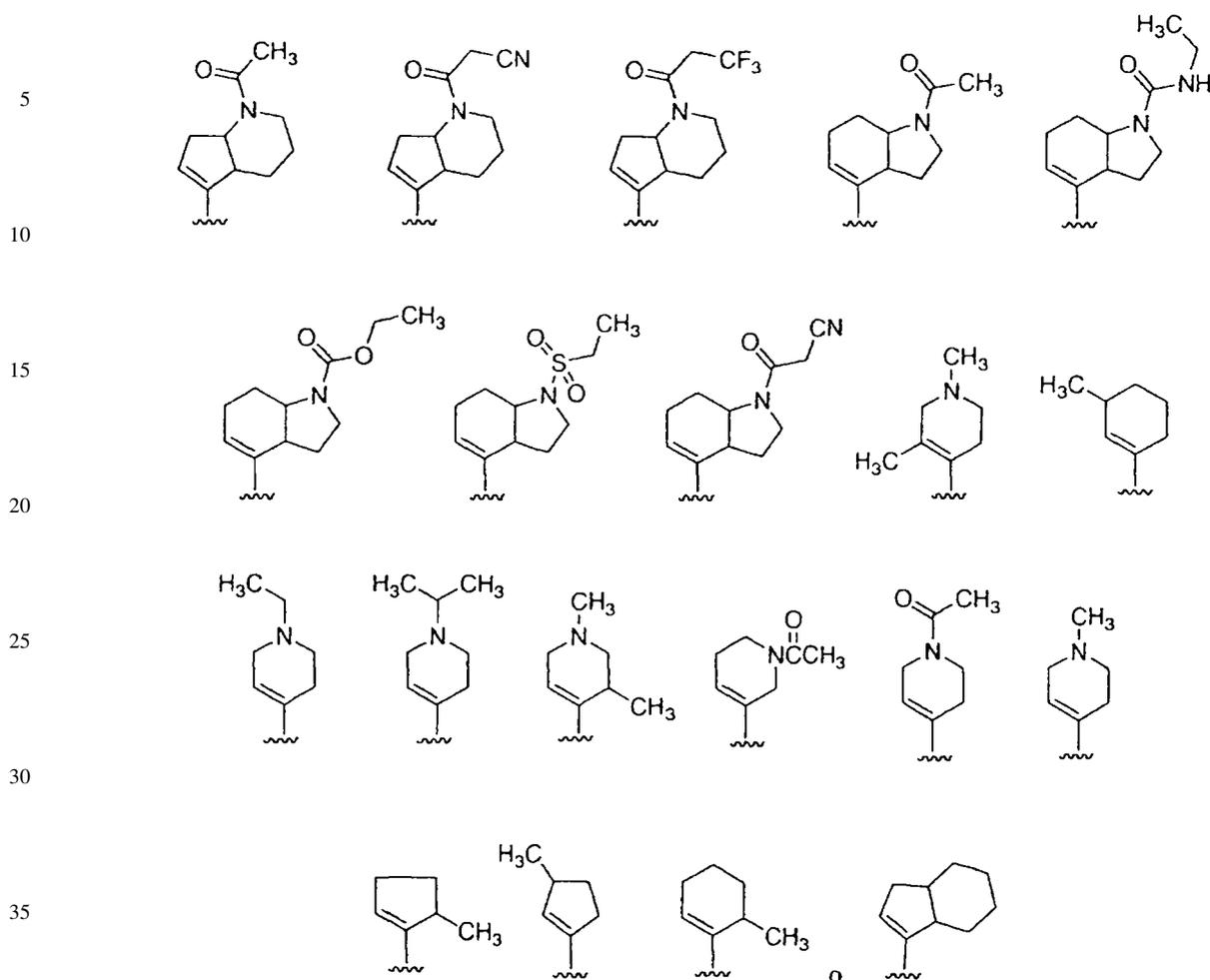
50

55



60

65



37. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Z^1 y Z^2 no se unen para formar un anillo y Z^3 es H o está ausente.

38. El compuesto según la reivindicación 37, en el que Z^1 es H o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con 0-3 grupos J^2 .

39. El compuesto según la reivindicación 37, en el que Z^1 es H.

40. El compuesto según la reivindicación 37, en el que $C \equiv Z^1$ es un enlace triple, y Z^2 y Z^3 están ausentes.

41. El compuesto según la reivindicación 37, en la que $C = Z^1$ es un enlace doble y Z^3 está ausente.

42. El compuesto según la reivindicación 41, en el que Z^1 es O.

43. El compuesto según la reivindicación 41, en el que Z^1 es CH_2 .

44. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 37-43, en el que Z^2 es Y, $-(V_n)$ -(alifático C_{1-6}), $-(V_n)$ -(heterociclilo C_{3-12}), $-(V_n)$ -(arilo C_{6-10}), $-(V_n)$ -(heteroarilo de 5-10 miembros), o $-(V_n)$ -(cicloalifático C_{3-10}) opcionalmente sustituidos; en la que n es 0.

45. El compuesto según la reivindicación 44, en el que Z^2 es un monociclo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido seleccionado entre heterociclilo, cicloalifático, arilo, o heteroarilo.

46. El compuesto según la reivindicación 45, en el que Z^2 es un monociclo de 5-7 miembros parcial o completamente saturado seleccionado entre heterociclilo o cicloalifático.

47. El compuesto según la reivindicación 45 ó 46, en el que Z^2 es un monociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 átomos de nitrógeno.

ES 2 320 487 T3

48. El compuesto según la reivindicación 47, en el que Z^2 es piperidina opcionalmente sustituida con 0-3 grupos J^z .

49. El compuesto según la reivindicación 44, en el que Z^2 es un grupo cicloalifático C_{3-10} opcionalmente sustituido.

50. El compuesto según la reivindicación 49, en el que Z^2 es un anillo biciclo-octano.

51. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 37-50, en el que J^z es halógeno, CF_3 , haloalquilo C_{1-4} , $-(V^1_n)-CN$, $-(V^1_n)-NO_2$, $-(V^1_n)-OH$, Y, $-(V^1_n)-(heterociclilo\ C_{3-12})$, $-(V^1_n)-(arilo\ C_{6-10})$, $-(V^1_n)-(heteroarilo\ de\ 5-10\ miembros)$, $-(V^1_n)-(cicloalifático\ C_{3-10})$, o $-(cicloalifático\ C_{3-10})-(heterociclilo\ C_{3-12})$ opcionalmente sustituido; en las que

V^1 es $-G^V(X)_p$ en la que X es un grupo alifático C_{1-9} en el que hasta dos unidades metileno se sustituyen por $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(=N-CN)$, $-NRCO-$, $-NRC(O)O-$, $-SO_2NR-$, $-NR-SO_2-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, o $-SO_2$;

p es 0 ó 1; y

G^V se selecciona entre $C=O$, $C(=O)NR$, $S(O)_2$ o $S(O)$.

52. El compuesto según la reivindicación 51, en el que X es alquilo C_{1-2} y G^V se selecciona entre $C=O$, $C(=O)NR$, $S(O)_2$ o $S(O)$.

53. El compuesto según la reivindicación 51, en el que J^z es halógeno, CF_3 , CN, un grupo alifático C_{1-6} , $-(alquilo\ C_{1-6})_n-R^J$, haloalquilo C_{1-4} , $-(alquilo\ C_{1-6})_n\ C(=O)R^J$, $-(alquilo\ C_{1-6})_n-CON(R^b)R^J$, $-(alquilo\ C_{1-6})_n-N(R^b)R^J$, $-(alquilo\ C_{1-6})_n-OR^J$, $-(alquilo\ C_{1-6})_n-OCON(R^b)R^J$, $-(alifático\ C_{1-6})_n-S(O)N(R^b)R^J$, $-(alifático\ C_{1-6})_n-S(O)R^J$, o $-(alifático\ C_{1-6})_n-NHC(O)R^J$ opcionalmente sustituidos en las que R^J es un grupo alifático C_{1-6} , heterociclilo C_{3-12} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, o cicloalifático C_{3-10} ; y n es 0 ó 1.

54. El compuesto según la reivindicación 53, en el que J^z es halógeno, OR^J , $N(R^b)_2$, CF_3 , CN, alquilo C_{1-6} , $-(alquilo\ C_{1-6})_n-R^J$, $-C(=O)(alquilo\ C_{1-6})$, $-CON(R^b)(alquilo\ C_{1-6})$, $-OCON(R^b)(alquilo\ C_{1-6})$, $-S(O)N(R^b)(alquilo\ C_{1-6})$, $-S(O)(alquilo\ C_{1-6})$, $-NHC(O)alquilo\ C_{1-6}$, $-(alquilo\ C_{1-6})-CONH$, $-(alquilo\ C_{1-6})-N(R^b)_2$, $-(alquilo\ C_{1-6})-OCON(R^b)R^J$, $-(alifático\ C_{1-6})-S(O)N(R^b)(arilo\ C_{6-10})$, $-N(R^b)C(O)N(R^b)R^J$, o $-N(R^b)C(O)R^b$ opcionalmente sustituidos.

55. El compuesto según la reivindicación 54, en el que J^z es halógeno, OR, $N(R^b)_2$, CF_3 , CN, alquilo C_{1-6} , $-(alquilo\ C_{1-6})_n-R^J$, $C(=O)(alquilo\ C_{1-6})$, $CONH$, $-(alquilo\ C_{1-6})-CONH$, $-(alquilo\ C_{1-6})-N(R^b)_2$, $-(alquilo\ C_{1-6})-OCON(R^b)R^J$, $-(alifático\ C_{1-6})-S(O)N(R^b)$ (arilo C_{6-10}), $-N(R^b)C(O)N(R^b)_2$, o $-N(R^b)C(O)R^b$ opcionalmente sustituidos.

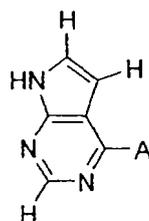
56. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 53-55 en el que R^J es un grupo alifático C_{1-6} o cicloalifático C_{3-10} .

57. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 53-55 en el que R^J es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros.

58. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 53-55 en el que n es 1.

59. El compuesto según la reivindicación 55 en el que J^z se selecciona entre $-C(=O)(alquilo\ C_{1-6})$, $-C(=O)CH_2CN$, o alquilo C_{1-6} .

60. Un compuesto según la reivindicación 1 con la fórmula VIII:

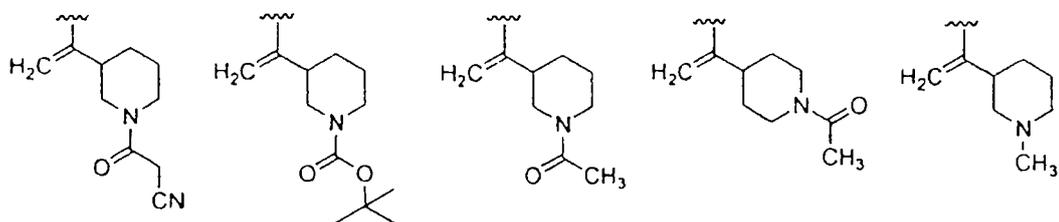


Fórmula VIII

ES 2 320 487 T3

en la que A se selecciona entre:

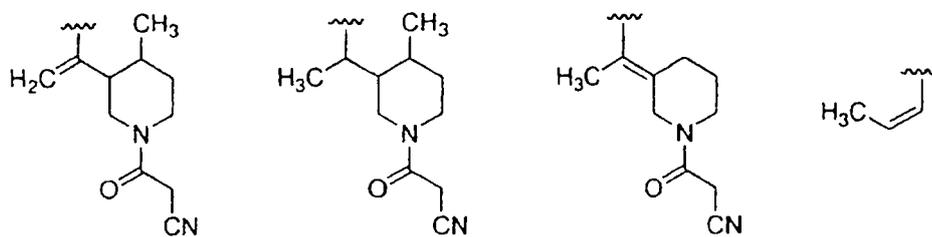
5



10

15

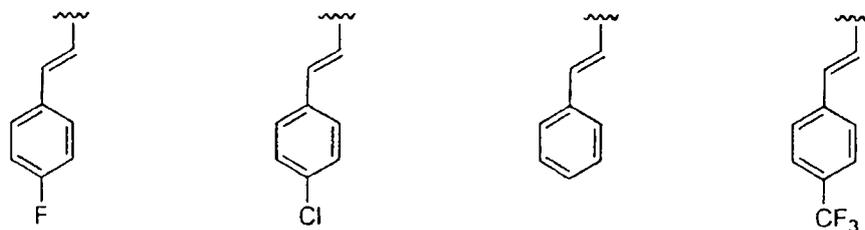
20



25

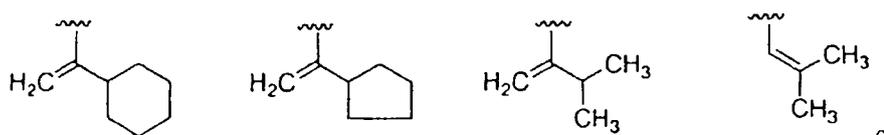
30

35

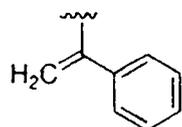


40

45



50



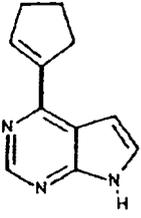
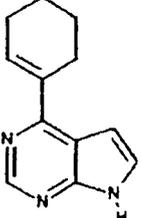
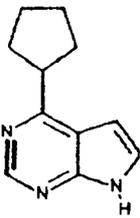
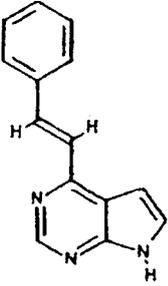
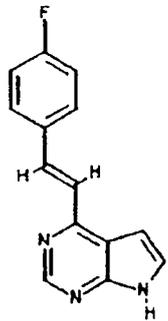
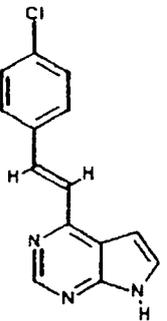
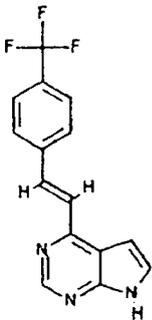
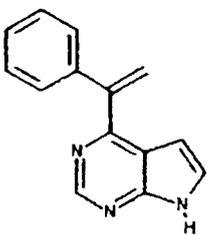
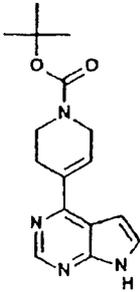
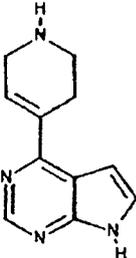
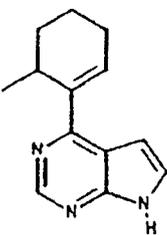
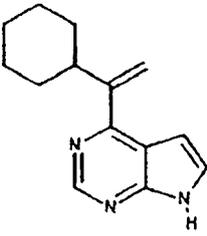
55

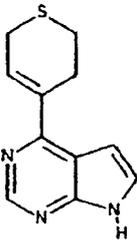
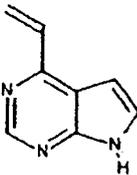
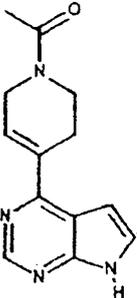
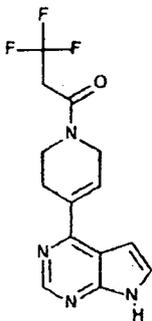
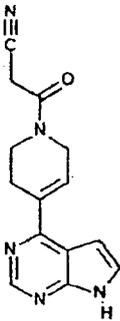
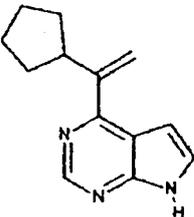
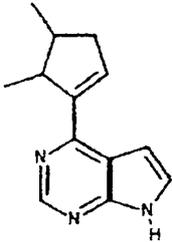
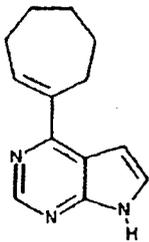
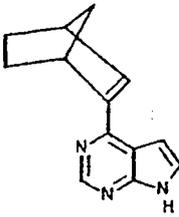
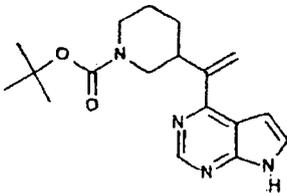
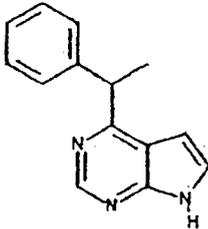
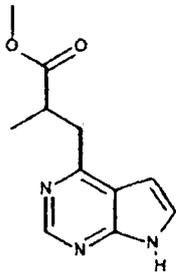
60

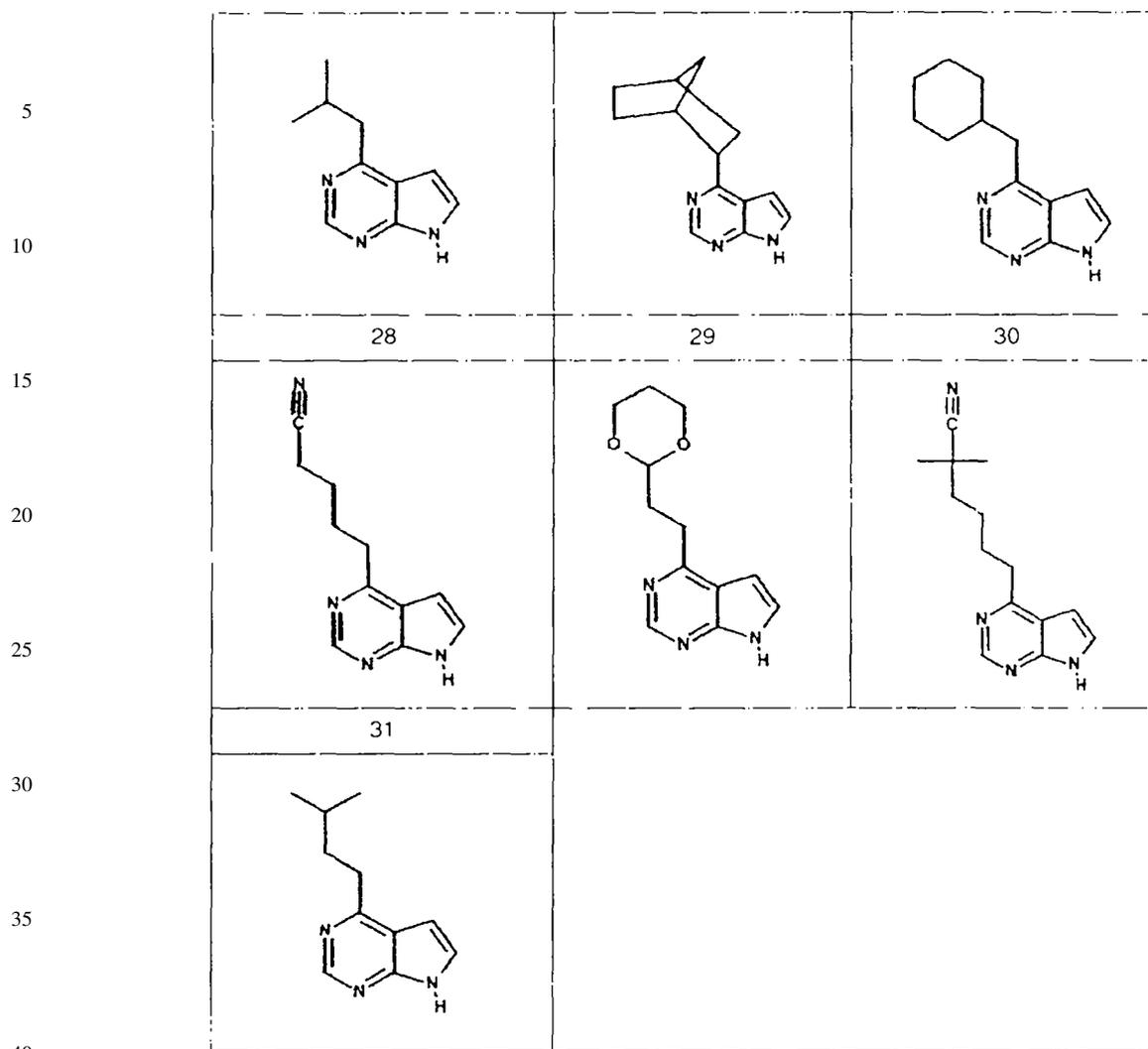
65

61. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		
25	26	27



62. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 61, y un vehículo, adyuvante, o portador farmacéuticamente aceptable.

63. La composición de la reivindicación 62, que comprende adicionalmente un agente terapéutico seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, un agente para el tratamiento de la diabetes, o un agente para el tratamiento de trastornos inmunodeficiarios.

64. La composición de la reivindicación 63 en la que dicho agente terapéutico es un agente inmunomodulador o inmunosupresor.

65. Un compuesto según la reivindicación 1 o una composición que comprende dicho compuesto, para uso en la inhibición de la actividad quinasa de la JAK3, JAK2, ROCK o PKA en un paciente.

66. Un procedimiento de inhibición de la actividad quinasa de la JAK3, JAK2, ROCK o PKA en una muestra biológica, que comprende la administración por puesta en contacto de dicha muestra biológica con un compuesto según la reivindicación 1 o una composición que comprende dicho compuesto.

67. Un compuesto según la reivindicación 1 o una composición que comprende dicho compuesto, para uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad o una afección seleccionada entre un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmunitario, una afección asociada al trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, o un trastorno mediado por el sistema inmunitario.

68. El compuesto o la composición según la reivindicación 67 para uso con un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, un agente

ES 2 320 487 T3

para el tratamiento de la diabetes, o un agente para el tratamiento de trastornos inmunodeficiarios, en el que: dicho agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad tratada.

5 69. El compuesto o la composición según la reivindicación 67 o la reivindicación 68, en el que la enfermedad o el trastorno son reacciones alérgicas o reacciones de hipersensibilidad de tipo I, asma, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada a sida, esclerosis lateral amiotrófica (ELA, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (EM), esquizofrenia, hipertrofia cardiomiocítica, isquemia/reperfusión, ictus, calvicie, rechazo de trasplantes, enfermedad de hospedador frente injerto, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica, y tumores malignos sólidos y hematológicos tales como leucemias y linfomas.

70. El compuesto o la composición según la reivindicación 69, en el que dicha enfermedad o trastorno es asma.

15 71. El compuesto o la composición según la reivindicación 69, en el que dicha enfermedad o trastorno es rechazo de trasplantes.

72. El compuesto o la composición según la reivindicación 69, en el que dicha enfermedad o trastorno es un trastorno mieloproliferativo.

20 73. El compuesto o la composición según la reivindicación 72, en el que dicho trastorno mieloproliferativo es policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinófila crónica, síndrome hipereosinófilo o enfermedad sistémica de los mastocitos.

25 74. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmunitario, una afección asociada al trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, o un trastorno mediado por el sistema inmunitario.

30 75. El uso según la reivindicación 74, en el que dicha enfermedad o trastorno se selecciona entre reacciones alérgicas o reacciones de hipersensibilidad de tipo I, asma, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada a sida, esclerosis lateral amiotrófica (ELA, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (EM), esquizofrenia, hipertrofia cardiomiocítica, isquemia/reperfusión, ictus, calvicie, rechazo de trasplantes, enfermedad de hospedador frente injerto, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica, y esclerosis múltiple, y tumores malignos sólidos y hematológicos tales como leucemias y linfomas.

76. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la reducción de la gravedad de un trastorno mieloproliferativo en un paciente que lo necesite.

40 77. El uso según la reivindicación 76, en el que dicho trastorno mieloproliferativo es policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinófila crónica, síndrome hipereosinófilo o enfermedad sistémica de los mastocitos.

45 78. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 76 ó 77, que comprende el uso de un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, en el que:

dicho agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad a tratar; y

50 dicho agente terapéutico adicional es para uso con dicho compuesto o composición.

55 79. Un compuesto según la reivindicación 1 o una composición que comprende dicho compuesto, para uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno seleccionado entre un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno psicótico, un trastorno autoinmunitario, una afección asociada al trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno mediado por el sistema inmunitario, una enfermedad vírica, o un trastorno óseo.

60 80. El compuesto o la composición según la reivindicación 79, para uso con un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente antipsicótico, un agente para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular, un agente para el tratamiento de trastornos óseos destructivos, un agente para el tratamiento de una enfermedad hepática, un agente antivírico, un agente para el tratamiento de trastornos sanguíneos, un agente para el tratamiento de la diabetes, o un agente para tratamiento de trastornos inmunodeficiarios, en el que: dicho agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad a tratar.

65 81. El compuesto o la composición según cualquiera de las reivindicaciones 79 u 80, en el que dicha enfermedad, afección, o trastorno es hipertensión, angina, angina de pecho, contracción cerebrovascular, alergia, asma, trastorno de la circulación periférica, nacimiento prematuro, cáncer, disfunción eréctil, aterosclerosis, vasoespasm cerebral,

ES 2 320 487 T3

vasoespasmos coronarios, retinopatía, glaucoma, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, sida, osteoporosis, hipertrofia miocárdica, lesión inducida por isquemia/reperfusión, disfunción endotelial, enfermedad de Alzheimer, hiperplasia prostática benigna, proliferación de las células del músculo liso vascular, hipertrofia miocárdica, malignoma, disfunción endotelial, enfermedad de Crohn, colitis, crecimiento neurítico, enfermedad de Raynaud o hiperplasia prostática benigna.

82. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno psicótico, un trastorno autoinmunitario, una afección asociada al trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno mediado por el sistema inmunitario, una enfermedad vírica, o un trastorno óseo.

83. El uso según la reivindicación 82, en el que dicha enfermedad, afección, o trastorno es hipertensión, angina, angina de pecho, contracción cerebrovascular, alergia, asma, trastorno de la circulación periférica, nacimiento prematuro, cáncer, disfunción eréctil, aterosclerosis, vasoespasmos cerebrales, vasoespasmos coronarios, retinopatía, glaucoma, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, sida, osteoporosis, hipertrofia miocárdica, lesión inducida por isquemia/reperfusión, disfunción endotelial, enfermedad de Alzheimer, hiperplasia prostática benigna, proliferación de las células del músculo liso vascular, hipertrofia miocárdica, malignoma, disfunción endotelial, enfermedad de Crohn, colitis, crecimiento neurítico, enfermedad de Raynaud o hiperplasia prostática benigna.