



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 279**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01) **A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03716598 .2**

86 Fecha de presentación : **14.03.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1485376**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.12.2004**

54

Título: **Composiciones útiles como inhibidores de proteínquinasas.**

30

Prioridad: **15.03.2002 US 364842 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.02.2008**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.02.2008**

73

Titular/es:  
**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**  
**130 Waverly Street**  
**Cambridge, Massachusetts 02139, US**  
**Hayley Binch;**  
**Jean-Damien Charrier;**  
**Simon Everitt;**  
**Julian M. C. Golec;**  
**David Kay;**  
**Ronald Knegtel;**  
**Andrew Miller;**  
**Françoise Pierard y**  
**Albert C. Pierce**

72

Inventor/es: **Bebbington, David;**  
**Binch, Hayley;**  
**Charrier, Jean-Damien;**  
**Everitt, Simon;**  
**Golec, Julian M.C.;**  
**Kay, David;**  
**Knegtel, Ronald;**  
**Miller, Andrew;**  
**Pierard, Françoise y**  
**Pierce, Albert C.**

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Composiciones útiles como inhibidores de proteínquinasas.

5 La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de proteínquinasas. La invención proporciona, también, composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y los procedimientos de utilización de las composiciones en el tratamiento de varios trastornos.

**Antecedentes de la invención**

10 Una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y de otras biomoléculas asociadas con enfermedad ha sido de gran ayuda en los últimos años para la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. Un tipo de importantes enzimas que ha sido objeto de un estudio intensivo es el de las proteínquinasas.

15 Las proteínquinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción en la célula (Ver, Hardie, G. y Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II. Academic Press, San Diego, CA: 1995). Se piensa que las proteínquinasas han evolucionado a partir de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las quinasas contienen un dominio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. Las quinasas se pueden incluir en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteín-tirosina, proteín-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos en la secuencia que generalmente corresponden a cada una de estas familias de quinasas (Ver, por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton *et al.*, Science 1991, 253, 407-414; Hiles *et al.*, Cell 1992, 70, 419-429; Kunz *et al.*, Cell 1993, 73, 585-596; García-Bustos *et al.*, EMBO J. 1994, 13, 2352-2361).

25 En general, las proteínquinasas median la señalización intracelular efectuando una transferencia de un fosforilo de un nucleósido trifosfato a una proteína aceptora que está involucrada en una ruta de señalización. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores moleculares de encendido/apagado que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estos eventos de fosforilación se disparan en último término en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y de otro tipo. Los ejemplos de estos estímulos incluyen señales de estrés ambiental y químico (por ejemplo, choque osmótico, choque de calor, radiación ultravioleta, endotoxinas bacterianas y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), citocinas (por ejemplo, interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) y otros factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, la migración, la diferenciación y la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, la contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteínas y la regulación del ciclo celular.

30 Se han asociado muchas enfermedades con respuestas celulares anormales disparadas por eventos mediados por proteínquinasas como los descritos anteriormente. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. De acuerdo con esto, se ha realizado un esfuerzo sustancial en la química médica para encontrar inhibidores de proteínquinasas que sean efectivas como agentes terapéuticos.

45 Aurora-2 es una serina/treonina proteínquinasas que se ha implicado en cánceres humanos tales como el de colon, el de mama y otros tumores sólidos. Esta quinasas está involucrada en eventos de fosforilación de proteínas que regulan el ciclo celular. Específicamente, Aurora-2 juega un papel en el control de la segregación precisa de los cromosomas durante la mitosis. La regulación errónea del ciclo celular puede conducir a proliferación celular y otras anomalías. Se ha observado que la proteína Aurora-2 está sobreexpresada en tejido humano de cáncer de colon [Bischoff *et al.*, EMBO J. 1998, 17, 3052-3065; Schumacher *et al.*, J. Cell Biol. 1998, 143, 1635-1646; Kimura *et al.*, J. Biol. Chem. 1997, 272, 13766-13771]. Así, los inhibidores de Aurora-2 tienen un papel importante en el tratamiento de las enfermedades mediadas por Aurora-2.

50 La Glucógeno sintasa quinasas-3 (GSK3) es una serina/treonina proteínquinasas que comprende las isoformas  $\alpha$  y  $\beta$ , que están codificadas en genes distintos [Coghlan *et al.*, Chemistry & Biology 2000, 7, 793-803; y Kim y Kimmel, Curr. opinion Genetics Dev., 2000, 10, 508-514]. La GSK-3 se ha implicado en varias enfermedades que incluyen diabetes, enfermedad de Alzheimer, anomalías de SNC, tales como el trastorno maniaco depresivo y las enfermedades neurodegenerativas, y la hipertrofia de cardiomiocitos [Solicitud PCT Nos.: WO 99/65897 y WO 00/38675; y Haq *et al.*, J. Cell. Biol. 2000, 151, 117-130]. Estas enfermedades pueden estar causadas por, o resultar en, la operación anormal de ciertas rutas de señalización celular en las que la GSK-3 juega un papel. Se ha visto que la GSK-3 fosforila y modula la actividad de numerosas proteínas reguladoras. Estas proteínas incluyen la glucógeno sintasa, que es la enzima, limitante de la tasa, necesaria para la síntesis del glucógeno, la proteína Tau asociada a microtúbulos, el factor de transcripción de genes  $\beta$ -catenina, el factor de iniciación de la traducción eIF2B, así como la ATP citrato liasa, la axina, el factor de choque térmico 1, *c-Jun*, *c-myc*, *c-myc*, CREB y CEPB $\alpha$ . Estas proteínas diana diversas implican a

65 la GSK-3 en muchos aspectos del metabolismo, proliferación, diferenciación y desarrollo celular.

En una ruta mediada por GSK-3, que es relevante para el tratamiento de la diabetes tipo II, la señalización inducida por insulina conduce a la captación de glucosa celular y a la síntesis de glucógeno. A lo largo de esta ruta, la GSK-3

es un regulador negativo de la señal inducida por insulina. Normalmente, la presencia de insulina causa inhibición de la fosforilación mediada por GSK-3 y la desactivación de la glucógeno sintasa. La inhibición de GSK-3 conduce a un incremento en la síntesis de glucógeno y de la captación de glucosa [Klein *et al.*, PNAS 1996, 93, 8455-8459; Cross *et al.*, Biochem. J. 1994, 303, 21-26); Cohen, Biochem. Soc. Trans. 1993, 21, 555-567; y Massillon *et al.*, Biochem. J. 1994, 299, 123-128] sin embargo, en un paciente diabético, en el que está disminuida la respuesta a la insulina, la síntesis de glucógeno y la captación de glucosa no aumentan a pesar de la presencia de niveles relativamente altos de insulina en sangre. Esto conduce a niveles de glucosa en sangre anormalmente altos con efectos agudos y a largo plazo que pueden resultar finalmente en enfermedad cardiovascular, fallo renal y ceguera. En estos pacientes, hay un fallo en la inhibición normal inducida por insulina de la GSK-3. Esto se ha descrito también en pacientes con diabetes tipo II, GSK-3 está sobreexpresada [ver, Solicitud PCT: WO 00/38675]. Los inhibidores terapéuticos de la GSK-3 son, por tanto, potencialmente útiles para el tratamiento de pacientes diabéticos que sufren de una respuesta a la insulina disminuida.

La actividad GSK-3 se ha asociado también con la enfermedad de Alzheimer. Esta enfermedad se caracteriza por el conocido péptido  $\beta$ -amiloide y por la formación de marañas neurofibrilares intracelulares. Las marañas neurofibrilares contienen proteína Tau hiperfosforilada, en la que Tau está fosforilada en sitios anormales. Se ha mostrado que GSK-3 fosforila estos sitios anormales en modelos celulares y animales. Además, se ha mostrado que la inhibición de GSK-3 evita la hiperfosforilación de Tau en células [Lovestone *et al.*, Current Biology 1994, 4, 1077-86; y Brownless *et al.*, Neuroreport 1997, 8, 3251-55]. Por tanto, se cree que la actividad GSK-3 puede promover la generación de marañas neurofibrilares y la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Otro sustrato de la GSK-3 es la  $\beta$ -catenina, que se degrada tras su fosforilación por GSK-3. Niveles reducidos de  $\beta$ -catenina se han descrito en pacientes con esquizofrenia y se han asociado también con otras enfermedades relacionadas con el incremento en la muerte celular neuronal [Zhong *et al.*, Nature 1998, 395, 698-702; Takashima *et al.*, PNAS 1993, 90, 7789-93; y Pei *et al.*, J. Neuropathol. Exp. 1997, 56, 70-78].

La actividad GSK-3 se ha asociado también con ictus [Wang *et al.*, Brain Res. 2000, 859, 381-5; Sasaki *et al.*, Neurol. Res. 2001, 23, 588-92; Hashimoto *et al.*, J. Biol. Chem. 2002, 277, 32985-32991].

Otra familia de quinasas de particular interés es la familia de las Src quinasas, Esta quinasas están implicadas en cáncer, disfunción del sistema inmune y enfermedades de remodelamiento óseo. Para revisiones generales, ver Thomas y Brugge, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 1997, 13, 513; Lawrence y Niu, Pharmacol. Ther. 1998, 77, 81; Tatosyan y Mizenina, Biochemistry (Moscow) 2000, 65, 49-58; Boschelli *et al.*, Drugs of the Future 2000, 25(7), 717.

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

En base a estudios publicados, las Src quinasas se consideran como dianas terapéuticas potenciales para varias enfermedades humanas. Los ratones que son deficientes en Src desarrollan osteopetrosis, o acumulación de hueso, debido a una reabsorción ósea por los osteoclastos disminuida. Esto sugiere que la osteoporosis, que resulta de una reabsorción de hueso anormalmente alta, se puede tratar por inhibición de Src. Soriano *et al.*, Cell 1992, 69, 551 y Soriano *et al.*, Cell 1991, 64, 693.

Se ha conseguido la supresión de la destrucción artrítica de hueso por sobreexpresión de CSK en sinoviocitos y osteoclastos reumatoides. Takayanagi *et al.*, J. Clin. Invest. 1999, 104, 137. La CSK, o quinasa del carbono C-terminal de SRC, fosforila y por ello inhibe la actividad catalítica de Src. Esto implica que la inhibición de Src puede evitar la destrucción de la articulación que es característica en pacientes que sufren de artritis reumatoide. Boschelli *et al.*, Drugs of the Future 2000, 25(7), 717.

La Src juega también un papel en la replicación del virus de la hepatitis B. El factor de transcripción HB<sub>x</sub>, codificado viralmente, activa a la Src in una etapa requerida para la propagación del virus. Klein *et al.*, EMBO J. 1999, 18, 5019, y Klein *et al.*, Mol. Cel. Biol. 1997, 17, 6427.

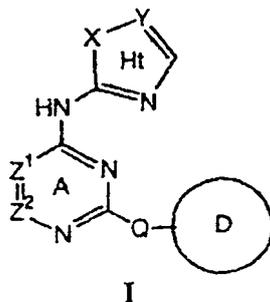
Numerosos estudios han relacionado la expresión de Src con cánceres, tales como el de colon, el de mama, los cánceres hepático y pancreático, ciertas leucemias y linfomas de células B. Talamonti *et al.*, J. Clin. Invest. 1993, 91, 53; Lutz *et al.*, Biochem. Biophys. Res. 1998, 243, 503; Rosen *et al.*, J. Biol. Chem. 1986, 261, 13754; Bolen *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, 84, 2251; Masaki *et al.*, Hepatology 1998, 27, 1257; Biscardi *et al.*, Adv. Cancer Res. 1999, 76, 61; Lynch *et al.*, Leukemia 1993, 7, 1416. Además, se ha mostrado que un oligonucleótido antisentido de Src, expresado en células tumorales de ovario y de colon, inhibe el crecimiento del tumor. Wiener *et al.*, Clin. Cancer. Res., 1999, 5, 2164; Staley *et al.*, Cell Growth Diff. 1977, 8, 269. En "Revue Roumaine de Chimie, 2001, 46 (12), 1299-1307" se describe la síntesis de derivados de quinazolina, por ejemplo, la (2-fenil-quinazolina-4-il)-tiazol-2-il-amina, que se espera que proporcione respuestas biológicas potenciales.

De acuerdo con esto, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos útiles como inhibidores de las proteínquinasas. En particular, sería deseable desarrollar compuestos que sean útiles como inhibidores de Aurora-2, GSK-

3 y Src, particularmente dado los inadecuados tratamientos que están disponibles actualmente para la mayoría de los trastornos implicados en su activación.

### Resumen de la invención

Se ha encontrado que los compuestos de esta invención y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son efectivos como inhibidores de las proteínquinasas. En ciertas formas de realización, estos compuestos son efectivos como inhibidores de las proteínquinasas Aurora-2, GSK-3 y Src. Estos compuestos tienen la fórmula general I:



o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que X, Y, Z1, Z2, Q y el Anillo D son como se define a continuación.

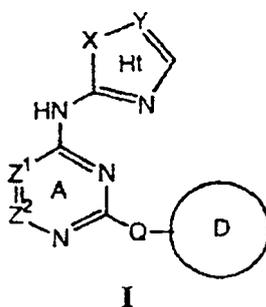
Estos compuestos y sus composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para el tratamiento o prevención de una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad cardíaca, diabetes, enfermedad de Alzheimer, trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes, trastornos de destrucción del hueso tales como la osteoporosis, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedades mediadas inmunológicamente, trastornos neurodegenerativos o neurológicos, o enfermedades virales. Las composiciones son útiles también en los procedimientos para prevenir la muerte celular y la hiperplasia y por tanto se pueden utilizar para tratar o evitar la reperfusión/isquemia en ictus, ataques de corazón e hipoxia de órganos. Las composiciones son útiles también en procedimientos para prevenir la agregación de plaquetas inducida por trombina.

Los compuestos proporcionados por esta invención son útiles también para el estudio de las quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; para el estudio de las rutas de transducción de señales intracelulares mediada por tales quinasas; y para la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinasas.

### Descripción detallada de la invención

#### I. Descripción general de los compuestos de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



o a un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Y es nitrógeno o CR<sup>2</sup>;

R<sup>2</sup> es R, oxo, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R, -Ar, -T-Ar o T-R;

X es azufre, oxígeno, o NR<sup>2'</sup>;

R<sup>2'</sup> es R, o

## ES 2 289 279 T3

$R^2$  y  $R^{2'}$  se toman juntos para formar un anillo de 5-7 miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a dos heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que:

- 5            cada nitrógeno del anillo sustituible, del anillo formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está opcionalmente sustituido;
- cada aparición de R es, independientemente, hidrógeno, un grupo alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, o Ar;  $Z^1$  es nitrógeno o  $CR^x$ ;
- 10  $R^x$  es -R, halógeno,  $-N(R)_2$ ,  $-NO_2$ , -CN,  $-CO_2R$ , -OR o -SR; en el que
- dos R unidos al mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con ese átomo de nitrógeno, para formar un anillo herocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros, que tiene de uno a dos heteroátomos adicionales, seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
- 15  $Z^2$  es nitrógeno o  $CR^y$ , con la condición de que  $Z^1$  y  $Z^2$  no sean nitrógeno simultáneamente;
- $R^y$  es  $-R^1$ , -CN, halógeno,  $-NO_2$ , -Ar, -T-Ar, o -T-R, o
- 20  $R^x$  y  $R^y$  se toman juntos para formar un anillo de 5-7 miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que:
- cada nitrógeno del anillo sustituible del anillo formado por  $R^x$  y  $R^y$  está opcionalmente sustituido;
- 25  $R^1$  es un grupo alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;
- cada Ar es independientemente un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo arilo de 5 ó 6 miembros que tiene de cero a tres heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre,
- 30 en el que
- Ar está fusionado opcionalmente con un anillo de cinco o seis miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;
- 35 T es una cadena de alquilideno  $C_{1-4}$  en la que una unidad de metileno de T está reemplazada opcionalmente por -O-, -S-,  $-C(O)-$ ,  $-CO_2-$ , -NR-,  $-NRC(O)-$ ,  $-NRC(O)NR-$ ,  $-C(O)C(O)-$ ,  $-OC(O)NR-$ ,  $-NRCO_2-$ ,  $-SO_2NR-$ ,  $-NRSO_2-$ , o  $-NRSO_2NR-$ ;
- 40 Q es  $-N(R')$ , -S-, -O-,  $-C(R')_2-$ , o un enlace de valencia, siempre que Q sea distinto de un enlace de valencia cuando Ht es un anillo triazol; y
- El Anillo D es un anillo arilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo bicíclico de ocho a diez miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene de cero a cuatro heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

### 2. Definiciones de los compuestos

50            Los compuestos de esta invención incluyen aquellos descritos anteriormente de forma general, y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies reveladas en este documento. Como se utiliza en este documento, se deberán aplicar las siguientes definiciones a menos que se indique de otra forma. Para los propósitos de la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics. 57th Ed. Adicionalmente, los principios de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y en "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith M.B. y March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, incorporándose en este documento como referencia el contenido completo de los mismos.

60            Como se describe en este documento, los compuestos de la invención se pueden sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes, tales como se ilustró anteriormente de forma general, o como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se utiliza intercambiablemente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", tanto si está precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique de otra forma, un grupo opcionalmente sustituido

65 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 el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes que se conciben por esta invención son,

preferiblemente, aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o realizables químicamente. El término “estable”, como se utiliza en este documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a las condiciones que permiten su producción, detección, y preferentemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos revelados en este documento. En algunas formas de realización, un compuesto  
5 realizable químicamente o un compuesto estable es el que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad o de otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término “alifático” o “grupo alifático”, como se utiliza en este documento, significa una cadena de hidrocarburo  
10 lineal (esto es, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida, que está completamente saturada o que contiene uno o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o un hidrocarburo bicíclico, que está completamente saturada o que contiene uno o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también referido en este documento como “carbociclo” “cicloalifático” o “cicloalquilo”, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique de otra forma, los grupos alifáticos contienen de 1-20 átomos de carbono  
15 alifático. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1-10 átomos de carbono alifático. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1-8 átomos de carbono alifático. En, todavía, otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1-6 átomos de carbono alifático, y en todavía otras formas de realización los grupos alifáticos contienen de 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, “cicloalifático” (o “carbociclo” o “cicloalquilo”) se refiere a un hidrocarburo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico o a un hidrocarburo  
20 C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> bicíclico, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula, en el que cualquier anillo individual es dicho sistema de anillos bicíclico tiene de 3-7 miembros. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno, alquino, lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos y a híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alqueno.

El término “heteroalifático”, como se utiliza en este documento, significa grupos alifáticos en los que uno o dos  
25 átomos de carbono se reemplazan, independientemente, por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicón. Los grupos heteroalifáticos pueden ser sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático”, o grupos “heterocíclicos”.

Los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” o “heterocíclico”, como se utilizan en este documento, se refieren a sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más  
30 miembros de los anillos es un heteroátomo, seleccionado independientemente. En algunas formas de realización, el grupo “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” o “heterocíclico” tiene de tres a catorce miembros del anillo, en los que uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo.

El término “heteroátomo” significa uno o más entre oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicón (que incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicón; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico  
40 o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo N-sustituído).

El término “insaturado”, como se utiliza en este documento, significa que un resto tiene una o más unidades de  
45 insaturación.

El término “alcoxi” o “tioalquilo”, como se utilizan en este documento, se refiere a un grupo alquilo, como se definió previamente, unido a la cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno (“alcoxi”) o de azufre (“tioalquilo”).

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

El término “arilo” utilizado sólo o como parte de un resto más largo, como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “arilo-  
55 xialquilo”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en el que al menos un anillo del sistema es aromático y en el que cada un anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término “arilo” se puede utilizar intercambiamente con el término “anillo de arilo”. El término “arilo” se refiere también a sistemas de anillos heteroarilo, como se definirá más adelante.

El término “heteroarilo”, utilizado sólo o como parte de un resto más largo, como en “heteroaralquilo” o “heteroarilalcoxi”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce  
60 miembros del anillo, en el que al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, y en el que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término “heteroarilo” se puede utilizar intercambiamente con el término “anillo de heteroarilo” o el término “heteroaromático”.

Un grupo arilo (que incluye aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el  
65 átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan entre halógeno; -R<sup>0</sup>; -OR<sup>0</sup>; -SR<sup>0</sup>; 1,2-metilenodioxi; 1,2-etilenodioxi; fenilo (F) opcionalmente sustituido con R<sup>0</sup>; -O(F) opcionalmente sustituido con R<sup>0</sup>,

5  $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{F})$ , opcionalmente sustituido con  $\text{R}^0$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{F})$ , opcionalmente sustituido con  $\text{R}^0$ ,  $-\text{NO}_2$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ ;  $-\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ ;  $-\text{NR}^0\text{C}(\text{S})\text{R}^0$ ;  $-\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ;  $-\text{NR}^0\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ;  $-\text{NR}^0\text{CO}_2\text{R}^0$ ;  $-\text{NR}^0\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ ;  $-\text{NR}^0\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ;  $-\text{NR}^0\text{NR}^0\text{CO}_2\text{R}^0$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ ;  $-\text{CO}_2\text{R}^0$ ;  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^0$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ ;  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^0$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ;  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ;  $-\text{C}(\text{NOR}^0)\text{R}^0$ ;  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^0$ ;  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^0$ ;  $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^0$ ;  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ ;  $-\text{NR}^0\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ ;  $-\text{NR}^0\text{SO}_2\text{R}^0$ ;  $-\text{N}(\text{OR}^0)\text{R}^0$ ;  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ;  $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ; ó  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^0$ , en el que cada ocurrencia independiente de  $\text{R}^0$  se selecciona entre hidrógeno,  $\text{C}_{1-6}$  alifático opcionalmente sustituido, un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido, fenilo,  $-\text{O}(\text{F})$ , o  $-\text{CH}_2(\text{F})$  o, a pesar de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de  $\text{R}^0$ , sobre el mismo sustituyente o en sustituyentes distintos, tomados junto con el átomo(s) al que está unido cada grupo  $\text{R}^0$ , forman un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8 miembros que tiene de 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, Los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de  $\text{R}^0$  se seleccionan entre  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  alifático),  $\text{N}(\text{C}_{1-4}$  alifático) $_2$ , halógeno,  $\text{C}_{1-4}$  alifático,  $\text{OH}$ ,  $\text{O}(\text{C}_{1-4}$  alifático),  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  alifático),  $\text{O}(\text{haloC}_{1-4}$  alifático) o  $\text{haloC}_{1-4}$  alifático, en el que cada uno de los grupos  $\text{C}_{1-4}$  alifáticos de  $\text{R}^0$ , mencionados anteriormente, no está sustituido.

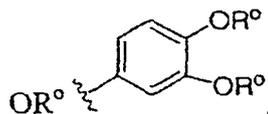
15 Un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático pueden contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados sobre el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan entre los enumerados anteriormente para el carbono no saturado de un grupo arilo o heteroarilo e incluye adicionalmente los siguientes:  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{NNHR}^*$ ,  $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$ ,  $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $=\text{NNHCO}_2$  (alquilo),  $=\text{NNHSO}_2$  (alquilo) o  $=\text{NR}^*$ , en el que cada  $\text{R}^*$  se selecciona independientemente entre hidrógeno o un  $\text{C}_{1-6}$  alifático opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de  $\text{R}^*$  se seleccionan entre  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  alifático),  $\text{N}(\text{C}_{1-4}$  alifático) $_2$ , halógeno,  $\text{C}_{1-4}$  alifático,  $\text{OH}$ ,  $\text{O}(\text{C}_{1-4}$  alifático),  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  alifático),  $\text{O}(\text{haloC}_{1-4}$  alifático) o  $\text{halo}(\text{C}_{1-4}$  alifático), en el que cada uno de los grupos  $\text{C}_{1-4}$  alifáticos de  $\text{R}^*$ , mencionados anteriormente, no está sustituido.

25 Los sustituyentes opcionales sobre el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan entre  $-\text{R}^+$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^+$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^+$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^+)_2$  o  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$ ; en el que  $\text{R}^+$  es hidrógeno, un  $\text{C}_{1-6}$  alifático opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido,  $-\text{O}(\text{F})$  opcionalmente sustituido,  $-\text{CH}_2(\text{F})$  opcionalmente sustituido,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{F})$  opcionalmente sustituido;  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{F})$  opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre, o a pesar de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de  $\text{R}^+$ , sobre el mismo sustituyente o en sustituyentes distintos, tomados junto con el átomo(s) al que está unido cada grupo  $\text{R}^+$ , forman un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8 miembros que tiene de 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, Los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de  $\text{R}^+$  se seleccionan entre  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  alifático),  $\text{N}(\text{C}_{1-4}$  alifático) $_2$ , halógeno,  $\text{C}_{1-4}$  alifático,  $\text{OH}$ ,  $\text{O}(\text{C}_{1-4}$  alifático),  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  alifático),  $\text{O}(\text{haloC}_{1-4}$  alifático) o  $\text{halo}(\text{C}_{1-4}$  alifático), en el que cada uno de los grupos  $\text{C}_{1-4}$  alifáticos de  $\text{R}^+$ , mencionados anteriormente, no está sustituido.

40 El término "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena lineal o ramificada de carbono que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de saturación y que tiene dos puntos de unión al resto de la molécula.

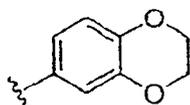
45 Como se detalló anteriormente, en algunas formas de realización, dos ocurrencias independientes de  $\text{R}^0$  (o  $\text{R}^+$ , o cualquier otra variable definida en este documento de forma similar), se toman junto con el átomo(s) al que está unida cada variable para formar un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8 miembros que tiene de 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos ejemplares que se forman cuando dos ocurrencias independientes de  $\text{R}^0$  (o  $\text{R}^+$ , o cualquier otra variable definida en este documento de forma similar) se toman junto con el átomo(s) al que cada variable está unida incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: a) dos ocurrencias independientes de  $\text{R}^0$  (o  $\text{R}^+$ , o cualquier otra variable definida en este documento de forma similar), que se unen al mismo átomo y se toman con este átomo para formar un anillo, por ejemplo,  $\text{N}(\text{R}^0)_2$ , en el que ambas ocurrencias de  $\text{R}^0$  se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperacín-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos ocurrencias independientes de  $\text{R}^0$  (o  $\text{R}^+$ , o cualquier otra variable definida en este documento de forma similar), que se unen a átomos diferentes y se toman junto con estos dos átomos para formar un anillo, por ejemplo, en el que un grupo fenilo se sustituye con dos ocurrencias de

55



60 estas dos ocurrencias de  $\text{R}^0$  se toman junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros fusionados que contiene oxígeno:

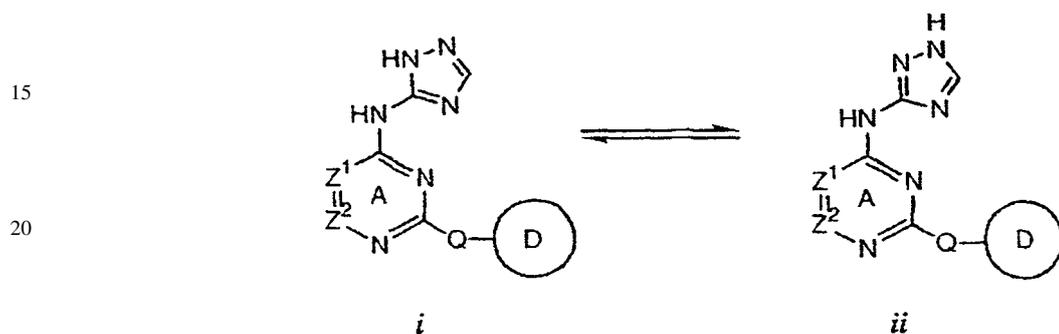
65



Se apreciará que se pueden formar varios anillos distintos cuando dos ocurrencias independientes de R<sup>0</sup> (o R<sup>+</sup>, o cualquier otra variable definida en este documento de forma similar), se tomen junto con el átomo(s) al que cada variable está unida y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden ser limitantes.

5 Los compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas alternativas. A menos que se indique de otra forma, se pretende que la representación de cada uno de los tautómeros incluya a la otra.

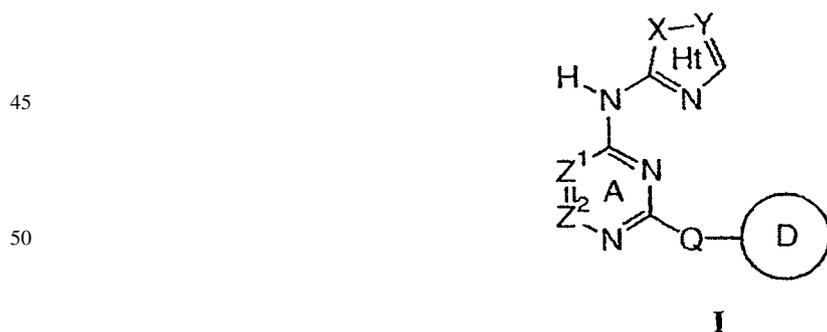
10 Será evidente para los expertos en la técnica que ciertos compuestos utilizados en esta invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas de los compuestos en el ámbito de la invención. Por ejemplo, cuando Ht es un anillo triazol, los compuestos de la invención incluyen los tautómeros *i* y *ii* mostrados a continuación.



A menos que se establezca de otra forma, se pretende que las estructuras descritas en este documento incluyan todos las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (Z) y (E) y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, los isómeros estereoquímicos simples así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están en el ámbito de la invención. Adicionalmente, a menos que se establezca de otra forma, se pretende que las estructuras descritas en este documento incluyan compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por el reemplazamiento de hidrógeno por deuterio o tritio o el reemplazamiento de un carbono por un carbono enriquecido en <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C, están en el ámbito de la invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

### 3. Descripción de los compuestos ejemplares

De acuerdo con una forma de realización, la presente invención está relacionada con un compuesto de fórmula I:



55 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Y es nitrógeno o CR<sup>2</sup>;

60 R<sup>2</sup> es R, oxo, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R, -Ar, -T-Ar o T-R;

X es azufre, oxígeno, o NR<sup>2'</sup>;

R<sup>2'</sup> es R, o

65 R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se toman juntos para formar un anillo de 5-7 miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a dos heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que:

## ES 2 289 279 T3

cada nitrógeno del anillo sustituible, del anillo formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está opcionalmente sustituido;

cada aparición de R es, independientemente, hidrógeno, un grupo alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, o Ar;  $Z^1$  es nitrógeno o  $CR^x$ ;

$R^x$  es -R, halógeno,  $-N(R)_2$ ,  $-NO_2$ , -CN,  $-CO_2R$ , -OR o -SR; en el que

dos R unidos al mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con ese átomo de nitrógeno, para formar un anillo herocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros, que tiene de uno a dos heteroátomos adicionales, seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre;

$Z^2$  es nitrógeno o  $CR^y$ , con la condición de que  $Z^1$  y  $Z^2$  no sean nitrógeno simultáneamente;

$R^y$  es - $R^1$ , -CN, halógeno,  $-NO_2$ , -Ar, -T-Ar, o -T-R, o

$R^x$  y  $R^y$  se toman juntos para formar un anillo de 5-7 miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que:

cada nitrógeno del anillo sustituible del anillo formado por  $R^x$  y  $R^y$  está opcionalmente sustituido;

$R^1$  es un grupo alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;

cada Ar es independientemente un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo arilo de 5 ó 6 miembros que tiene de cero a tres heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que

Ar está fusionado opcionalmente con un anillo de cinco o seis miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

T es una cadena de alquilideno  $C_{1-4}$  en la que una unidad de metileno de T está reemplazada opcionalmente por -O-, -S-,  $-C(O)-$ ,  $-CO_2-$ , -NR-,  $-NRC(O)-$ ,  $-NRC(O)NR-$ ,  $-C(O)C(O)-$ ,  $-OC(O)NR-$ ,  $-NRCO_2-$ ,  $-SO_2NR-$ ,  $-NRSO_2-$ , o  $-NRSO_2NR-$ ;

Q es  $-N(R')$ , -S-, -O-,  $-C(R')$ , o un enlace de valencia, siempre que Q sea distinto de un enlace de valencia cuando Ht es un anillo triazol; en el que

cada  $R'$  es independientemente hidrógeno o  $C_{1-6}$ ; y

el Anillo D es un anillo arilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo bicíclico de ocho a diez miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a cuatro heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención está relacionada con un compuesto de fórmula I en el que:

Y es nitrógeno o  $CR^2$ ;

$R^2$  es R, oxo, halógeno, -CN,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R$ , -Ar, -T-Ar o T-R;

X es azufre, oxígeno, o  $NR^{2'}$ ;

$R^{2'}$  es R, o

$R^2$  y  $R^{2'}$  se toman juntos para formar un anillo de cinco a siete miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene de cero a dos heteroátomos del anillo, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que:

cada nitrógeno del anillo sustituible, del anillo formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está sustituido opcional e independientemente por -R,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-C(O)N(R)_2$  o  $-SO_2N(R)_2$ , y

de uno a tres carbonos del anillo sustituibles, del anillo formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  se sustituyen opcional e independientemente con -R, -OR,  $-N(R)_2$ , -SR,  $-NO_2$ , -CN o halógeno;

cada aparición de R es, independientemente, hidrógeno, un grupo alifático  $C_{1-6}$  o Ar; en el que

## ES 2 289 279 T3

R está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre oxo,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{Ar}$ ,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{NO}_2$ , halógeno, o  $-\text{CN}$ ; en el que

5 cada  $\text{R}'$  es independientemente hidrógeno o un grupo alifático  $\text{C}_{1-6}$ , o dos  $\text{R}'$  unidos al mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con ese átomo de nitrógeno, para formar un anillo herocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros, que tiene de uno a dos heteroátomos adicionales, seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre;

$Z^1$  es nitrógeno o  $\text{CR}^x$ ;

10  $\text{R}^x$  es  $-\text{R}$ , halógeno,  $-\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{OR}$  o  $-\text{SR}$ ; en el que

15 dos  $\text{R}$  unidos al mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con ese átomo de nitrógeno, para formar un anillo herocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros, que tiene de uno a dos heteroátomos adicionales, seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre;

$Z^2$  es nitrógeno o  $\text{CR}^y$ , con la condición de que  $Z^1$  y  $Z^2$  no sean nitrógeno simultáneamente;

$\text{R}^y$  es  $-\text{R}^1$ ,  $-\text{CN}$ , halógeno,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{Ar}$ ,  $-\text{T-Ar}$ , o  $-\text{T-R}$ , o

20  $\text{R}^x$  y  $\text{R}^y$  se toman juntos para formar un anillo de cinco a siete miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que:

25 cada nitrógeno del anillo sustituible, del anillo formado por  $\text{R}^x$  y  $\text{R}^y$  está sustituido opcional e independientemente por  $-\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$  o  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ , y

de uno a tres carbonos del anillo sustituibles, del anillo formado por  $\text{R}^x$  y  $\text{R}^y$  se sustituyen opcional e independientemente con  $-\text{R}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$  o halógeno;

30  $\text{R}^1$  es hidrógeno o un grupo alifático  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre oxo,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ , fenilo,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{NO}_2$ , halógeno, o  $-\text{CN}$ ;

35 cada  $\text{Ar}$  es independientemente un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, que tiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo arilo de cinco a seis miembros que tiene de cero a tres heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que

$\text{Ar}$  está fusionado opcionalmente con un anillo de cinco o seis miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y en el que

40  $\text{Ar}$  está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos, seleccionados independientemente entre  $-\text{R}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , oxo, halógeno,  $-\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R})\text{CO}_2(\text{R})$ ;

45  $\text{T}$  es una cadena de alquilideno  $\text{C}_{1-4}$  en la que una unidad de metileno de  $\text{T}$  está reemplazada opcionalmente por  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{NR}-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}-$ ,  $-\text{NRCO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}-$ ,  $-\text{NRSO}_2-$ , o  $-\text{NRSO}_2\text{NR}-$ ; y

50  $\text{Q}$  es  $-\text{N}(\text{R}')-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}')_2-$ , o un enlace de valencia, siempre que  $\text{Q}$  sea distinto de un enlace de valencia cuando  $\text{Ht}$  es un anillo triazol; y

55 el Anillo  $\text{D}$  es un anillo arilo monocíclico de cinco o seis miembros, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo bicíclico de ocho a diez miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene de cero a cuatro heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que:

el Anillo  $\text{D}$  está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente entre  $-\text{R}$ ,  $-\text{T-R}$ ,  $-\text{T-Ar}$ , halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , o  $-\text{Ar}$ .

60 De acuerdo con esto, el resto del Anillo  $\text{Ht}$  de los compuestos de fórmula I se selecciona entre los que se muestran a continuación en la Tabla 1.

ES 2 289 279 T3

TABLA 1

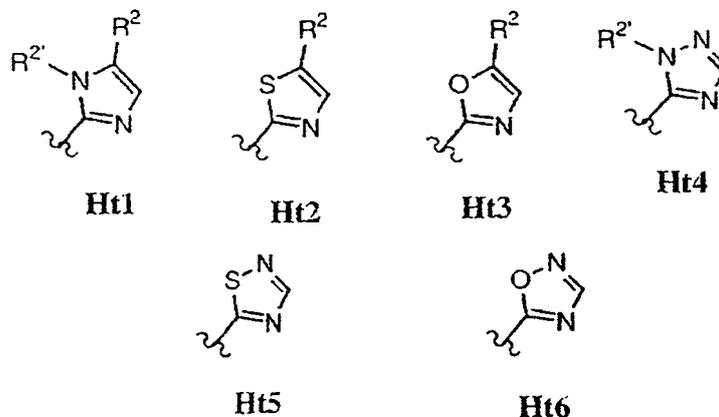
Anillo Ht

5

10

15

20



en los que  $R^2$  y  $R^{2'}$  se definen como anteriormente.

25

$R^2$  y  $R^{2'}$ , cuando están presentes en la fórmula I, se pueden tomar juntos para formar un anillo (“anillo  $R^2/R^{2'}$ ”) fusionado con el Anillo Ht, proporcionando de esta forma un sistema de anillos bicíclico. Los anillos  $R^2/R^{2'}$  preferidos son anillos de cinco a siete miembros, parcialmente insaturados o totalmente insaturados, sustituidos opcionalmente, que tienen de cero a dos heteroátomos. del anillo. Los anillos  $R^2/R^{2'}$  más preferidos están sustituidos opcionalmente con benzo, pirido y ciclohexo.

30

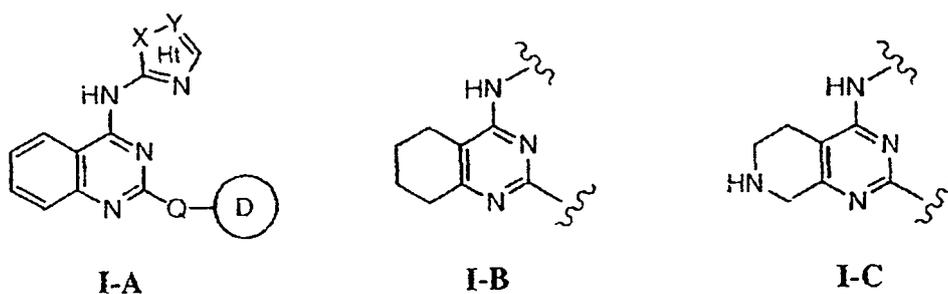
35

$R^x$  y  $R^y$ , cuando están presentes en la fórmula I, se pueden tomar juntos para formar un anillo (“anillo  $R^x/R^y$ ”) fusionado con el Anillo A, proporcionando de esta forma un sistema de anillos bicíclico. Los anillos  $R^x/R^y$  preferidos son anillos de cinco a siete miembros, parcialmente insaturados o totalmente insaturados, sustituidos opcionalmente, que tienen de cero a dos heteroátomos. Los sistemas bicíclicos preferidos que contienen el Anillo A son los restos I-A a I-AA mostrados a continuación, en los que cada átomo de carbono sustituible de los sistemas de anillos bicíclicos están opcional e independientemente sustituidos con  $-R$ ,  $-OR$ ,  $-N(R)_2$ ,  $-SR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  o halógeno y en los que cada anillo de nitrógeno sustituible de los sistemas de anillos bicíclicos están opcional e independientemente sustituidos con  $-R$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-C(O)N(R)_2$  o  $-SO_2N(R)_2$ .

40

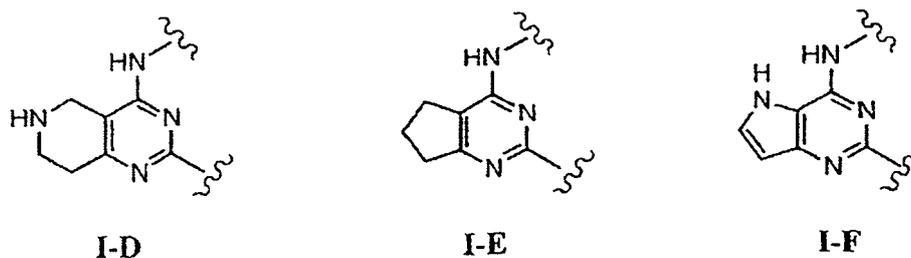
45

50



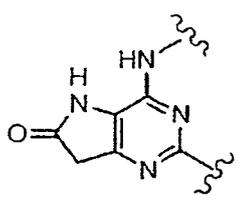
55

60

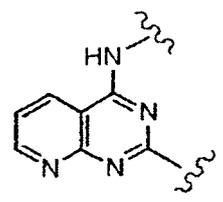


65

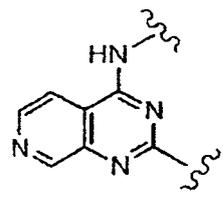
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



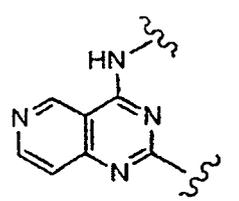
**I-G**



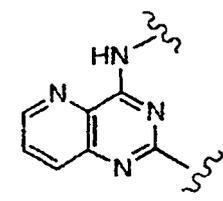
**I-H**



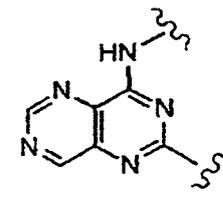
**I-I**



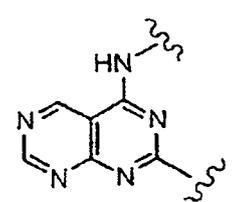
**I-J**



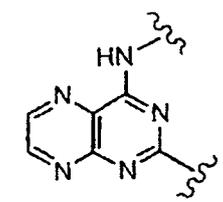
**I-K**



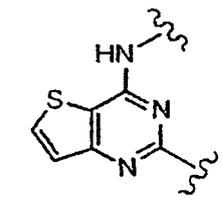
**I-L**



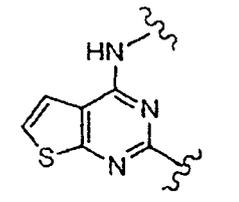
**I-M**



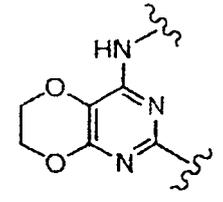
**I-N**



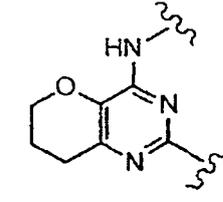
**I-O**



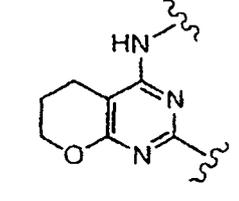
**I-P**



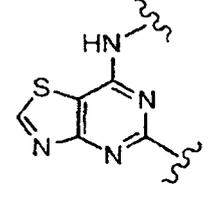
**I-Q**



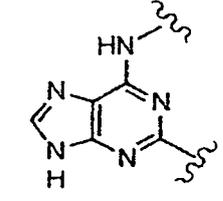
**I-R**



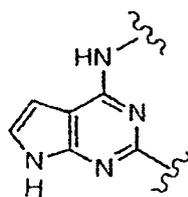
**I-S**



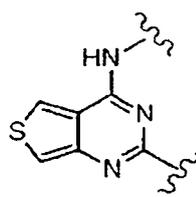
**I-T**



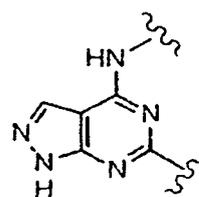
**I-U**



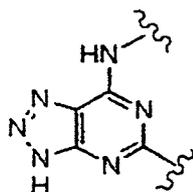
I-V



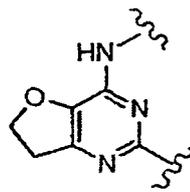
I-W



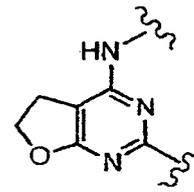
I-X



I-Y



I-Z



I-AA

Los sistemas del anillo A más preferidos son I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-H, I-I, I-J, I-O, I-P, I-T, o I-U, incluso más preferentemente I-A, I-B, I-D, I-I, I-O o I-U, y más preferentemente I-A, I-B, I-C, I-D o I-I.

En el sistema bicíclico del Anillo A de fórmula I, el anillo formado cuando  $R^x$  y  $R^y$  se toman juntos puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes preferidos en el anillo formado por  $R^x$  y  $R^y$  son halo, -R, -OR, -CN, -N( $R$ )<sub>2</sub> o NO<sub>2</sub>. Los sustituyentes del anillo  $R^x/R^y$  más preferidos son halo, -OR o NR<sub>2</sub> en los que R es hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático.

En el sistema monocíclico del Anillo A de fórmula I (esto es, en el que  $R^x$  y  $R^y$  no forman un anillo), los grupos  $R^x$  preferidos, cuando están presentes, son hidrógeno, -N( $R$ )<sub>2</sub>, -OR o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático. Los grupos  $R^y$  preferidos, cuando están presentes, son -R<sup>1</sup>, -Ar, -T-R, o T-Ar en los que T es -NR-, -O-, o -S-. Los grupos  $R^y$  preferidos son C<sub>1-4</sub> alifático, -T-C<sub>1-4</sub> alifático, anillos heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis miembros, o fenilo opcionalmente sustituido. Los grupos  $R^y$  más preferidos son metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, metoxietilamino, metoximetilo, metilamino, dimetilamino, dimetilaminopropiloxi, acetamido, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, imidazolilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, o fenilo sustituido con halo.

Los grupos Q de fórmula I preferidos son -N( $R'$ )-, -S-, o un enlace de valencia. Los grupos Q de fórmula I más preferidos son -N( $R'$ )-, -S-.

Los grupos del Anillo D de fórmula I preferidos son un anillo arilo monocíclico de seis miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a dos nitrógenos o un anillo bicíclico de nueve o diez miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, sustituido opcionalmente, que tiene de cero a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos del Anillo D de fórmula I más preferidos son fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bencimidazolilo, bencitiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzodioxinilo, isobenzofurano, indanilo, indolilo, indolinilo, indazolilo o isoquinolinilo, opcionalmente sustituidos.

En el Anillo D de fórmula I, los sustituyentes preferidos son, independientemente, halo, -CN, NO<sub>2</sub> o T-R, en el que R es hidrógeno o -C<sub>1-4</sub> alifático. Los sustituyentes -T-R preferidos en el Anillo D son -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)NHR, -NHC(O)R, -N( $R$ )<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R, -NHC(O)RN( $R$ )<sub>2</sub> o -NHC(O)RNCO<sub>2</sub>R. Los sustituyentes en el Anillo D de fórmula I más preferidos son, independientemente, -Cl, -Br, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -CONHMe, -CONHET, -NH<sub>2</sub>, -NHAC, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>(n-propilo), -NHSO<sub>2</sub>(isopropilo), -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(ciclopropilo), -NHCO(isopropilo), -NHCO(isobutilo), -NHCOCH<sub>2</sub>(morfolin-4-ilo), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(morfolin-4-ilo), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(morfolin-4-ilo), -NHCO<sub>2</sub>(t-butilo), -NH(ciclohexilo), -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, -OH, -OMe, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo o t-butilo.

Otra forma de realización se refiere a compuestos de fórmula I en los que Q es un enlace de valencia y el Anillo D tiene un sustituyente en posición orto y opcionalmente uno o dos sustituyentes adicionales. Cuando Q es un enlace de valencia y el Anillo D tienen un sustituyente en orto, los sustituyentes en orto preferidos en el Anillo D son -CN, -CF<sub>3</sub> o -Cl.

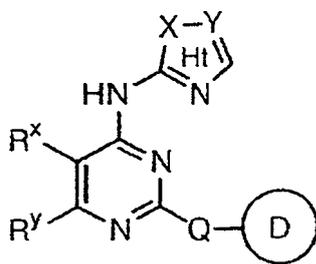
# ES 2 289 279 T3

Una forma de realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula II:

5

10

15



**II**

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, X, Y, Q, Anillo D y los subcomponentes del mismo son como se definió anteriormente para un compuesto de fórmula I.

25

Los grupos R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> (que incluyen las formas de realización en las que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se toman juntos para formar un anillo), R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup> (que incluyen las formas de realización en las que R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se toman juntos para formar un anillo), Q y Anillo D preferidos son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula I.

30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 289 279 T3

Los compuestos representativos de fórmula II son como se muestra a continuación en la Tabla 2.

TABLA 2

Compuestos de Fórmula II

5

10

15

20

25

30

35

40

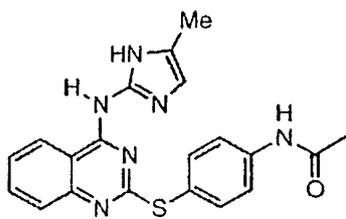
45

50

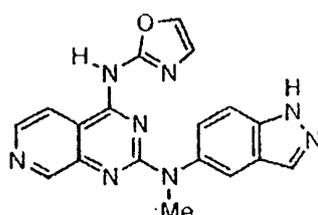
55

60

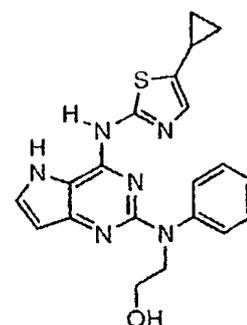
65



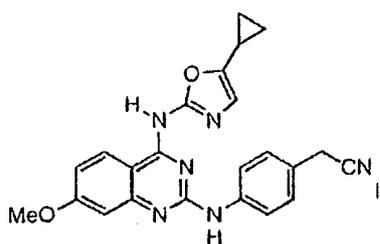
II-1



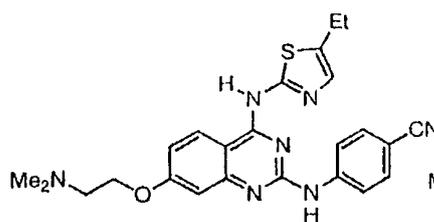
II-2



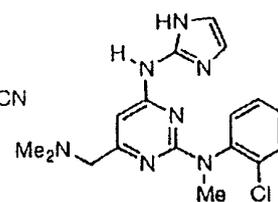
II-3



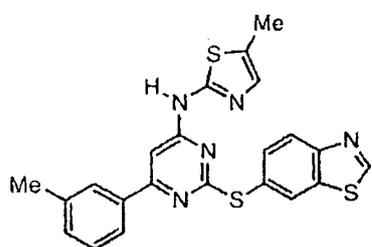
II-4



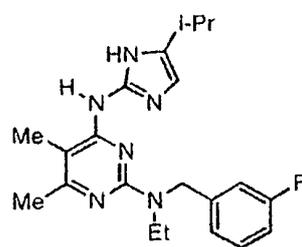
II-5



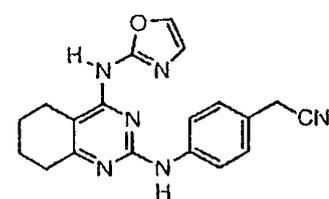
II-6



II-7



II-8

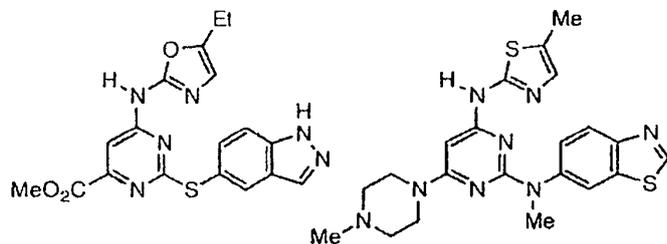


II-9

ES 2 289 279 T3

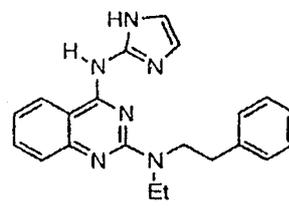
TABLA 2 (continuación)

5



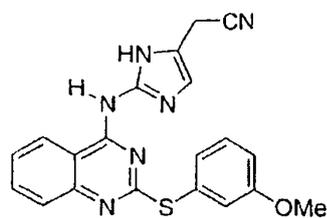
II-10

II-11

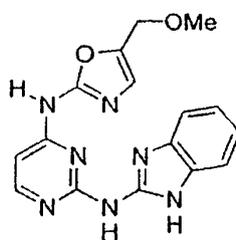


II-12

20



II-13

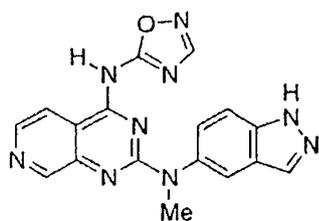


II-14

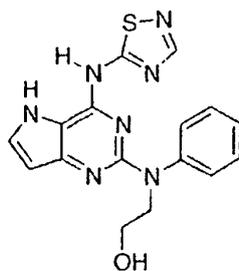


II-15

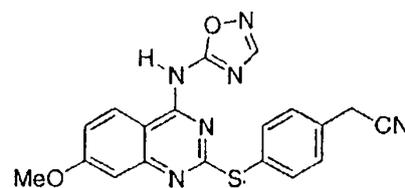
35



II-16



II-17



II-18

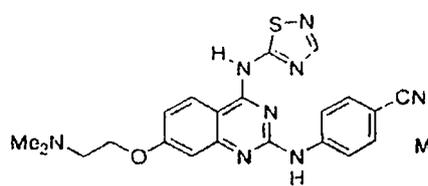
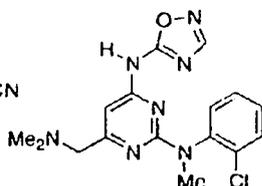
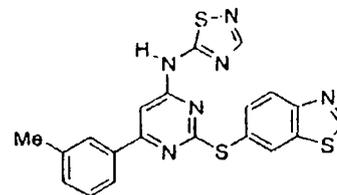
55

60

65

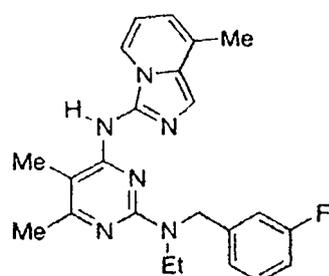
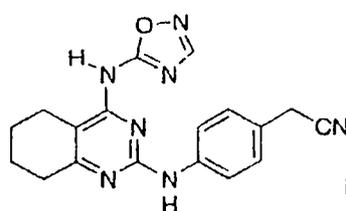
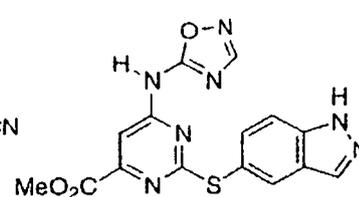
TABLA 2 (continuación)

5

**II-19****II-20****II-21**

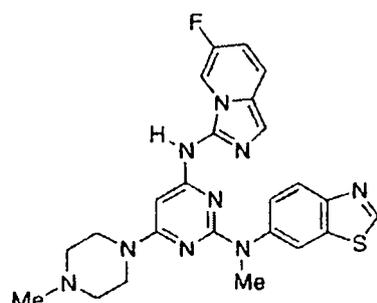
15

20

**II-22****II-23****II-24**

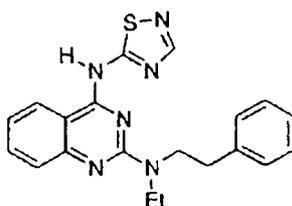
35

40

**II-25**

45

50

**II-26****II-27**

55

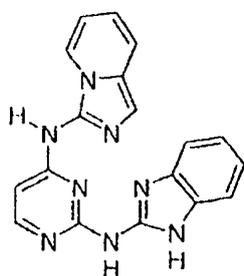
60

65

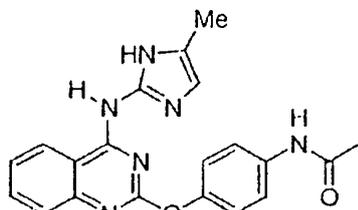
ES 2 289 279 T3

TABLA 2 (continuación)

5



II-28



II-29



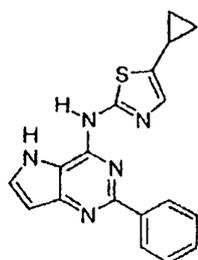
II-30

10

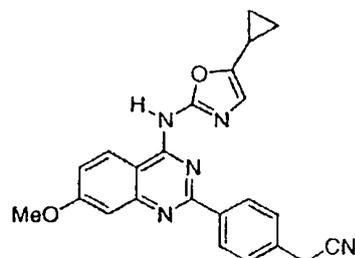
15

20

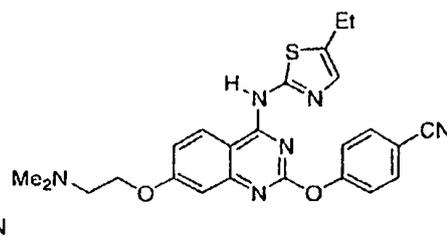
25



II-31



II-32

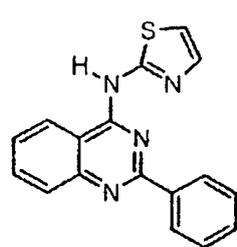


II-33

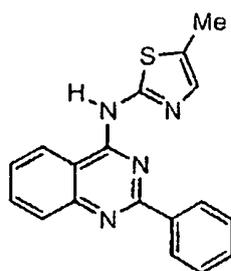
30

35

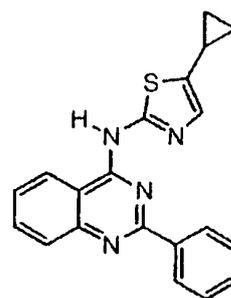
40



II-34



II-35



II-36

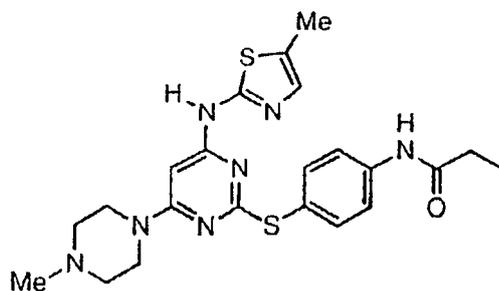
50

55

60

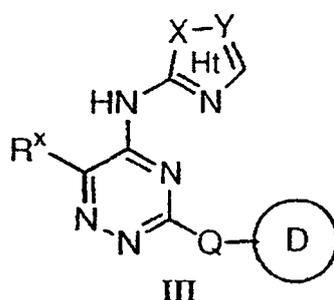
65

TABLA 2 (continuación)



II-37

15 De acuerdo, todavía, con otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula III:



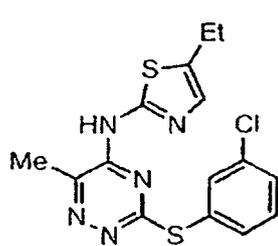
30 o a derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que  $R^x$ , X, Y, Q y el Anillo D se definen como anteriormente.

35 Los grupos  $R^x$ , Q y el Anillo D preferidos son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula I.

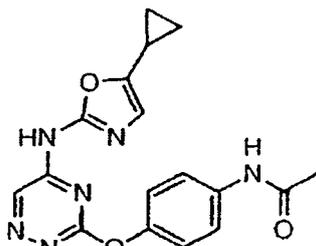
40 Compuestos representativos de fórmula III se muestran a continuación en la Tabla 3.

TABLA 3

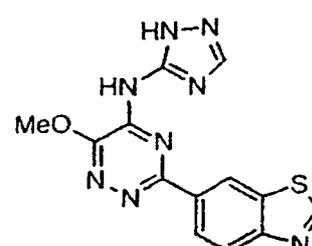
45 *Compuestos de fórmula III*



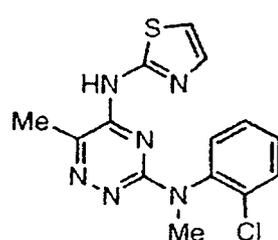
III-1



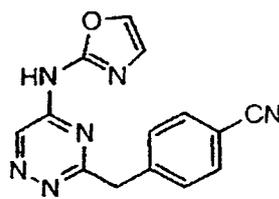
III-2



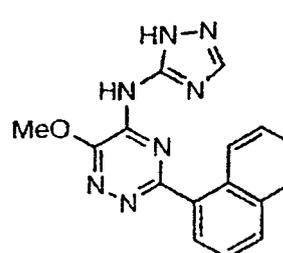
III-3



III-4

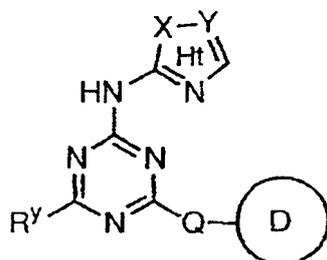


III-5



III-6

De acuerdo, todavía, con otra forma de realización, la presente invención está relacionada con compuestos de fórmula IV:



IV

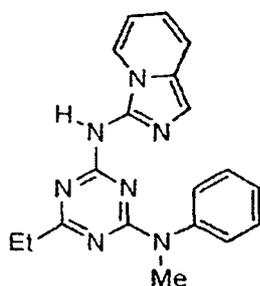
o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que  $R^y$ , X, Y, Q y el Anillo D se definen como anteriormente.

Los grupos  $R^y$ , Q y el Anillo D preferidos son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula I.

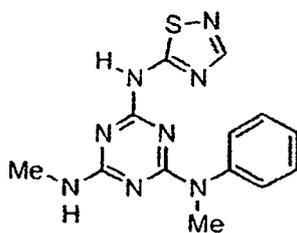
Compuestos representativos de fórmula IV se muestran a continuación en la Tabla 4.

TABLA 4

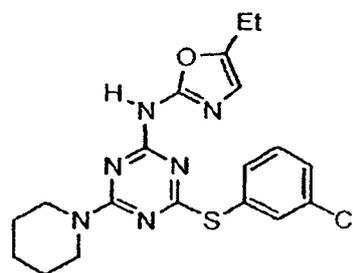
Compuestos de fórmula IV



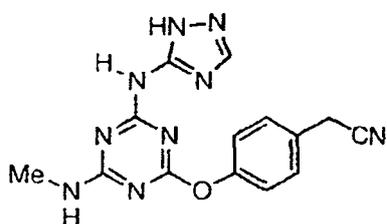
IV-1



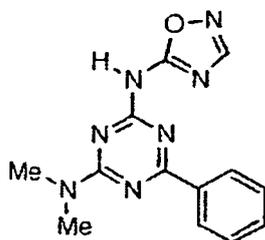
IV-2



IV-3



IV-4



IV-5



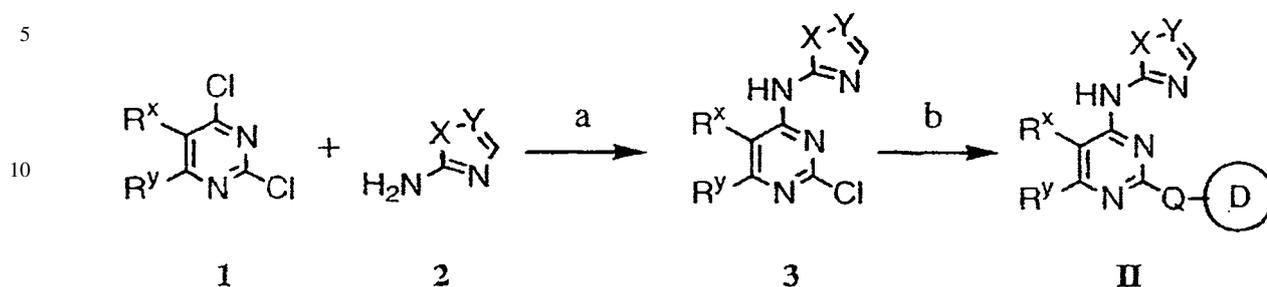
IV-6

#### 4. Metodología general de síntesis

Los compuestos de esta invención se pueden preparar por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para compuestos análogos, como se ilustra mediante los esquemas I-VI a continuación, y en los ejemplos preparativos que siguen.

## ES 2 289 279 T3

Esquema I



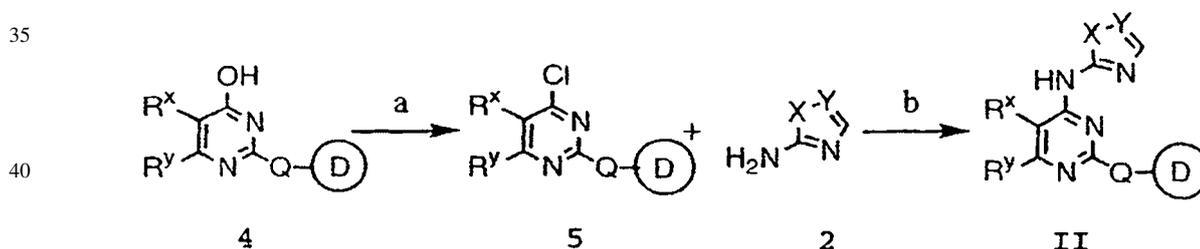
20

Reactivos: (a) EtOH, Et<sub>3</sub>N, temperatura ambiente; (b) Anillo D-QH (Q=O, S o NH) o Anillo D-CH<sub>2</sub>-M/catalizador (M es Al o Mg o Sn, catalizador=Pd<sup>0</sup> o Ni<sup>0</sup>).

25

El esquema I a continuación muestra una ruta general para la preparación de compuestos de fórmula II. El material de partida 1 diclorado se puede preparar utilizando procedimientos similares a los descritos en J. Indian. Chem. Soc., 61, 690-693 (1984) o en J. Med. Chem., 37, 3828-3833 (1994). La reacción de 1 con el aminoheterociclo 2 de la forma descrita en Bioorg. Med. Chem. Lett, 10, 11, 1175-1180 (2000) o en J. Het. Chem. 21, 1161-1167 (1984) proporciona un intermediario monocloro 3 versátil. Las condiciones para desplazar el grupo cloro de 3 mediante el Anillo D-QH dependerán de la naturaleza del resto de unión Q y son generalmente conocidas en la técnica. Ver, por ejemplo, J. Med. Chem. 38, 14, 2763-2773 (1995) (donde Q es un Enlace-N), Chem. Pharm. Bull., 40, 1, 227-229 (1992) (Enlace S) o J. Het. Chem. 21, 1161-1167 (1984) (Enlace O) o Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 20, 2891-2896 (1998) (Enlace C).

Esquema II



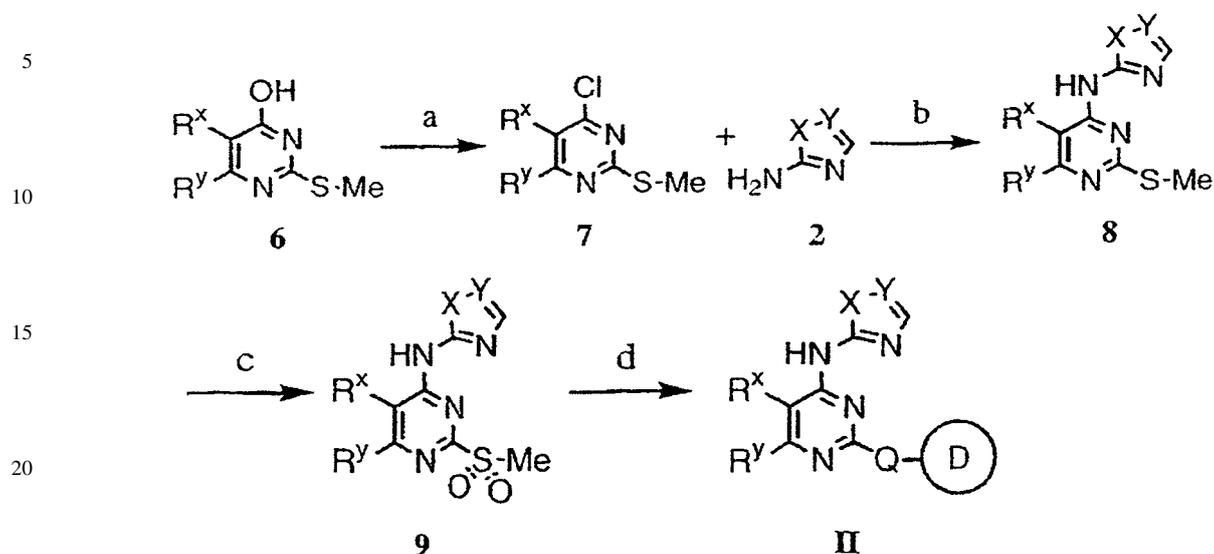
Reactivos: (a) POCl<sub>3</sub>, Pr<sub>3</sub>N, 110°C; (b) EtOH, Et<sub>3</sub>N, temperatura ambiente.

50

55

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

Esquema III

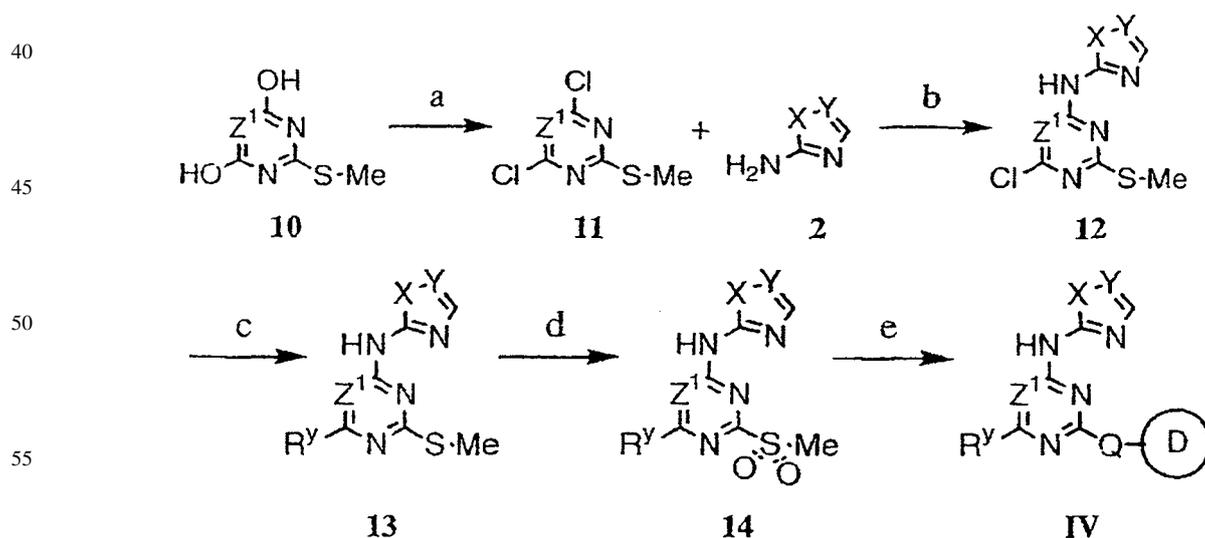


25 Reactivos: (a)  $\text{POCl}_3$ ; (b) EtOH,  $\text{Et}_3\text{N}$ , temperatura ambiente; (c) oxonio; (d) Anillo D-QH (Q=O, S o NH) o Anillo D- $\text{CH}_2$ -M/catalizador (M es Al o Mg o Sn, catalizador =  $\text{Pd}^\circ$  o  $\text{Ni}^\circ$ )

30 El esquema III anterior muestra otra ruta alternativa para la preparación de los presentes compuestos de fórmula II. El material de partida 6 puede ser clorado para proporcionar un intermediario 7. El desplazamiento del grupo 4-cloro en 7 con el aminoheterociclo 2 da en intermediario 8 en el que, tras oxidación del grupo metilsulfanyl, proporciona la metilsulfona 9. El grupo metilsulfonil de 9 se puede desplazar rápidamente con el Anillo D-QH para dar compuestos de fórmula II. Ver J. Am. Chem. Soc. 81, 5997-6006 (1959) (donde Q es un Enlace N) o en Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 8, 821-826 (2000) (Enlace S).

35

Esquema IV



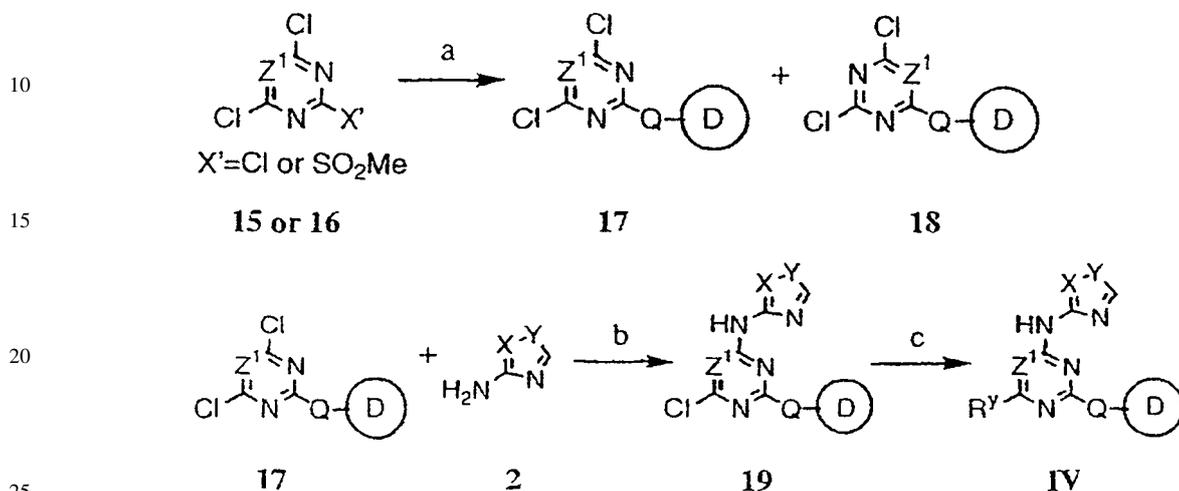
60 Reactivos: (a)  $\text{POCl}_3$ ; (b) EtOH,  $\text{Et}_3\text{N}$ , temperatura ambiente; (c)  $\text{R}^y\text{-H}$  (R=S, NH u O); (d) Oxonio, (e) Anillo D-QH (Q=O, S o NH) o  $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M}$ /catalizador (M es Al o Mg o Sn, catalizador =  $\text{Pd}^\circ$  o  $\text{Ni}^\circ$ )

65 El esquema IV anterior muestra una ruta general para la preparación de compuestos de fórmula II, fórmula III o fórmula IV, en los que  $\text{R}^y$  es un grupo unido al núcleo de pirimidina mediante un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. La 4,6-dihidroxi-2-metilsulfanilpirimidina inicial 10 se puede preparar como se describe en J. Med. Chem. 27, 12, 1621-1629 (1984). Los grupos cloro del intermediario 11 se pueden desplazar secuencialmente con el aminoheterociclo 2 y posteriormente con otra amina (o alcohol o tiol) siguiendo procedimientos similares a los descritos en

la Patente de EE.UU. 2585906 (ICI, 1949). El grupo metilsulfanilo de 13 se puede oxidar posteriormente para proporcionar la metilsulfona 14. El desplazamiento del grupo metilsulfonilo de 14 proporciona compuestos de fórmula IV.

5

Esquema V



15

20

25

Reactivos: (a) Anillo D-QH, EtOH; (b) EtOH, Et<sub>3</sub>N, temperatura ambiente; (c) R<sup>y</sup>-H (R=S, NH o O).

30

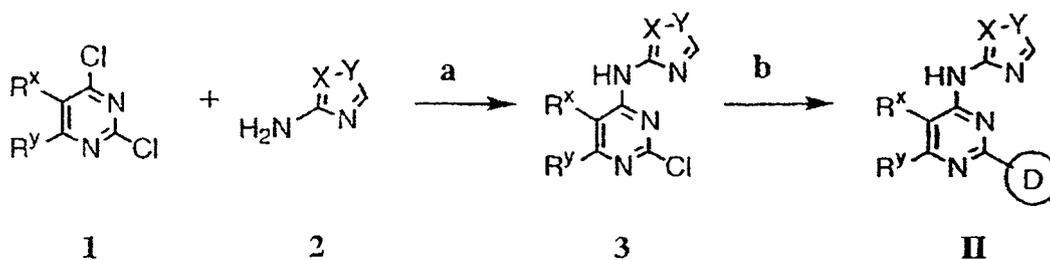
El esquema V anterior muestra una ruta general para la preparación de compuestos de fórmula II o fórmula IV, en los que R<sup>y</sup> es un grupo unido al núcleo de triazina mediante un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo cloro 4 del intermediario 17 se puede desplazar con el aminoheterociclo 2 para dar el intermediario 19. El compuesto 19 se puede desplazar, a continuación, con otra amina (o alcohol o tiol) siguiendo procedimientos similares a los descritos en la Patente de EE.UU. 2.585.906 (ICI, 1949) para dar compuestos de fórmula IV. El compuesto 15 está disponible comercialmente y el compuesto 16 se puede preparar por procedimientos conocidos.

35

Esquema VI

40

45



50

Reactivos: (a) EtOH, Et<sub>3</sub>N, temperatura ambiente; (b) Anillo D-B(OH)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub> (dppf), P(t-Bu)<sub>3</sub>, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 80°C.

55

El esquema VI anterior muestra una ruta general para la preparación de compuestos de fórmula II, fórmula III o fórmula IV, en la que el Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo. La preparación de la dicloropirimidina 1 inicial se puede conseguir de una forma similar a la descrita en Chem. Pharm. Bull. 30, 9, 3121-3124 (1982). El cloro en posición 4 del intermediario 1 se puede reemplazar por un aminoheterociclo 2 para proporcionar el intermediario 3 de una forma similar a la descrita en J. Med. Chem. 38, 3547-3557 (1995). El anillo D se introduce posteriormente utilizando un ácido borónico bajo catálisis de paladio (ver Tetrahedron 48, 37, 8117-8126 (1992) para dar compuestos de fórmula II.

60

65

Aunque se han representado y descrito anteriormente y en este documento ciertas formas de realización ejemplares, se podrá apreciar que los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo a los procedimientos descritos anteriormente de forma general, utilizando los materiales de partida apropiados, mediante procedimientos generalmente disponibles a cualquiera con la experiencia normal en la técnica.

## 5. Usos, formulación y administración

### *Composiciones farmacéuticamente aceptables*

5 Como se discutió anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de proteínqui-  
nasas, y de esta forma los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones  
que incluyen, pero no se limitan a, cáncer, un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodege-  
nerativo, un trastorno autoinmune, una afección asociada con el trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un  
10 trastorno mediado inmunológicamente, una enfermedad viral, o un trastorno óseo. De acuerdo con esto, en otro aspecto  
de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en las que estas composicio-  
nes comprenden cualquiera de los compuestos, como se describen en este documento, y comprenden opcionalmente un  
portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables. En ciertas formas de realización, estas composiciones  
comprenden opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

15 Se apreciará también que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en su forma libre para el  
tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con la  
presente invención, los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales, ésteres y sales  
de estos ésteres, farmacéuticamente aceptables, 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 los descritos en este  
20 documento en otros aspectos, o un metabolito o residuo del mismo.

Como se utiliza en este documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que son,  
en el ámbito de lo establecido por el criterio médico, adecuadas para el uso, en contacto con los tejidos de humanos  
y de animales inferiores, sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica o similar, indebidas y proporcionadas con una  
25 relación beneficio/riesgo razonable. Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal, o sal de un éster,  
no tóxica, de un compuesto de esta invención que tras la administración a un receptor sea capaz de proporcionar, bien  
directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito activo, o un residuo del mismo, inhibitorio.  
Como se utiliza en este documento el término “metabolito activo, o un residuo del mismo, inhibitorio” significa que  
un metabolito, o residuo del mismo, es también un inhibidor de GSK-3, Aurora-2 o Src quinasa.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge *et al.* descri-  
ben, en detalle, sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporada en este  
documento como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las  
derivadas de ácidos y bases, inorgánicos y orgánicos, adecuados. Los ejemplos de sales de adición ácidas, farmacéu-  
35 ticamente aceptables, no tóxicas, son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como el ácido  
clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como el  
ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante  
la utilización de otros procedimientos utilizados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéu-  
ticamente aceptables incluyen las sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato,  
40 borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfona-  
to, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro,  
2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-  
naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato,  
fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoa-  
45 to, valerato y similares. Las sales derivadas de las bases apropiadas incluyen las sales de metales alcalinos, alcalino-  
térreos, amonio y  $N^+$ (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>4</sub>. Esta invención concibe también la cuaternización de cualquier grupo básico que  
contenga nitrógeno de los compuestos revelados en este documento. Se pueden obtener productos solubles en agua  
o aceite o dispersables mediante esta cuaternización. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas,  
incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando  
50 sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina, formados utilizando contraiones tales como  
haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y aril sulfonato.

Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención com-  
prenden, adicionalmente, un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables que, como se utiliza en  
este documento, incluyen cualquiera de los solventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, facilitadores de dispersión  
55 o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinan-  
tes sólidos, lubricantes y similares, adecuados para la forma de dosificación particular deseada. En “Remington’s  
Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa, 1980)” se revelan varios  
portadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la  
preparación de las mismas. Se contempla el uso en el ámbito de esta invención de cualquiera de los medios portado-  
60 res convencionales, excepto que sea incompatible con los compuestos de la invención, de forma que produzca algún  
efecto biológico no deseado o que interaccione de alguna otra forma deletérea con cualquier otro componente(s) de la  
composición farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos de materiales que sirven como portadores farmacéuti-  
camente aceptables, incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina,  
65 proteínas de suero tales como la albúmina de suero humano, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina,  
ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o  
electrolitos tales como el sulfato de protamina, hidrógeno-fosfato disódico, hidrógeno-fosfato potásico, cloruro sódico,  
sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, poliácrilatos, ceras, polímeros de bloque

polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; también pueden estar presentes en la preparación, de acuerdo con el criterio del formulador, féculas tales como la fécula de maíz y la fécula de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como la mantequilla de coco y las ceras de supositorios; aceites tales como el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de soja; glicoles, tales como un propilenglicol o un polietilenglicol; ésteres tales como el oleato de etilo y el laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como el hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tamponadas de fosfato, así como otros lubricantes compatibles, no tóxicos, tales como el lauril sulfato de sodio y el estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

*Utilización de los Compuestos y de las composiciones farmacéuticamente aceptables*

Todavía, en otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento o disminución de la gravedad de un cáncer, un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune, una afección asociada con el trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno mediado inmunológicamente, una enfermedad viral, o un trastorno óseo, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto, o de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto, a un individuo que la necesita. En ciertas formas de realización de la presente invención una "cantidad efectiva" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es aquella cantidad efectiva para el tratamiento o disminución de la gravedad de un cáncer, un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune, una afección asociada con el trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno mediado inmunológicamente, una enfermedad viral, o un trastorno óseo. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se pueden administrar utilizando cualquier vía de administración efectiva para el tratamiento o disminución de la gravedad de un cáncer, un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune, una afección asociada con el trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno mediado inmunológicamente, una enfermedad viral, o un trastorno óseo. La cantidad exacta requerida variará de individuo a individuo, dependiendo de la especie, edad y estado general del individuo, de la gravedad de la infección, del agente particular, de su forma de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en una forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y para una dosificación uniforme. La expresión "forma de unidad de dosificación", como se utiliza en este documento, se refiere a una unidad físicamente discreta del agente apropiado para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que la dosificación diaria total de los compuestos y composiciones de la presente invención serán decididas por el médico que atiende en el ámbito de lo establecido por el criterio médico. El nivel de dosis efectivo específico para un paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se va a tratar y la severidad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la especificidad de la composición empleada; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente; la duración de la administración, la vía de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidiendo con el compuesto específico empleado y factores similares, muy conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se utiliza en este documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano.

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

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes, utilizados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes de solubilización 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 semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables acuosas u oleaginosas estériles, se pueden formular de acuerdo a las formas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos o solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer, USP y solución de cloruro sódico isotónica. Además, se emplean convencionalmente los aceites fijos como solventes

o medios de resuspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se utilizan ácidos grasos, tales como el ácido oleico, en la preparación de inyectables.

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

10 Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, es deseable, a menudo, hacer más lenta la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto dependerá así de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada parenteralmente, se lleva a cabo mediante la disolución o resuspensión del compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se preparan mediante la formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como la polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación del compuesto respecto del polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen los poli(ortoésteres) y los poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito se preparan también atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

20 Las composiciones para la administración rectal o vaginal son supositorios preferentemente, que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con los excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidas a temperatura ambiente pero son líquidas a la temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

25 Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen capsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificación, el compuesto activo se mezcla con, al menos, un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como el citrato sodio o el fosfato dicálcico y/o a) rellenos o aditivos tales como féculas, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, fécula de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la solución tales como la parafina, f) aceleradores de la absorción tales como los compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, esterato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes de tamponamiento.

40 Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en capsulas de gelatina rellenas, blandas y duras, utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y coberturas tales como los recubrimientos entéricos y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Ellas pueden contener, opcionalmente, agentes opacificadores y pueden ser también de una composición que permita liberar el ingrediente(s) activo(s) sólo, o preferencialmente, en ciertas partes del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones recubiertas que se pueden utilizar, incluyen sustancias poliméricas y ceras. Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas, blandas y duras, utilizando excipientes como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

50 Los componentes activos pueden estar también en forma micro-encapsulada con uno o más excipientes, como se apuntó anteriormente. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y coberturas tales como los recubrimientos entéricos, los recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En estas formas de dosificación sólida, el compuesto activo puede estar mezclado con, al menos, un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o fécula. Tales formas de dosificación pueden comprender también, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes del comprimido y otras ayudas para el comprimido tal como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes de tamponamiento. Ellos pueden contener, adicionalmente, agentes opacificantes y pueden ser también de una composición que permita la liberación del ingrediente(s) activo(s) sólo, o preferencialmente, en ciertas partes del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones recubiertas que se pueden utilizar, incluyen sustancias poliméricas y ceras.

65 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdermal de un compuesto de esta invención incluye pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhaladores y parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador, farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, como se requiera. También se contemplan en el ámbito de esta invención formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdermales, que tienen la ventaja añadida de proporcionar una liberación controlada de un compuesto en el cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o distribuyendo el compuesto en el medio apropiado. También,

se pueden utilizar potenciadores de la absorción para incrementar el flujo de compuesto a través de la piel. La tasa se puede controlar bien proporcionando una membrana que controle la tasa o bien distribuyendo el compuesto en una matriz polimérica o gel.

5 Como se describió anteriormente de forma general, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de las proteínquinas. En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de una o más entre Aurora-2, GSK-3 o Src quinasa, y así, sin pretender estar ligados a una teoría particular, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para el tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la activación de uno o más entre Aurora-2, GSK-3 o Src quinasa están implicados en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la activación de Aurora-2, GSK-3 o Src quinasa está implicada en una enfermedad, afección o trastorno particular, la enfermedad, afección o trastorno puede referirse también como “enfermedad mediada por Aurora-2, GSK-3 o Src quinasa” o síntoma de enfermedad. De acuerdo con esto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en la que la activación de uno o más entre Aurora-2, GSK-3 o Src quinasa están implicados en el estado de enfermedad.

La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de Aurora-2, GSK-3 o Src quinasa, se puede analizar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación o de la actividad ATPasa de Aurora-2, GSK-3 o Src quinasa activadas. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a Aurora-2, GSK-3 o Src quinasa. La unión del inhibidor se puede medir por marcaje radiactivo del inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/Aurora-2, GSK-3 o Src quinasa y determinando la cantidad de marcaje radiactivo unido. Alternativamente, la unión del inhibidor se puede determinar mediante la realización de un experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con Aurora-2, GSK-3 o Src quinasa unidas a ligandos radioactivos conocidos.

El término “inhibe de forma medible”, como se utiliza en este documento, significa un cambio medible en la actividad de Aurora-2, GSK-3 o Src quinasa entre una muestra que comprende dicha composición y Aurora-2, GSK-3 o Src quinasa y una muestra equivalente que comprende Aurora-2, GSK-3 o Src quinasa en ausencia de dicha composición.

Los términos “enfermedad mediada por Aurora 2” o “afección mediada por Aurora 2”, como se utilizan en este documento, significan cualquier enfermedad u otra afección deletérea en la que se sabe que Aurora juega un papel. Los términos “enfermedad mediada por Aurora 2” o “afección mediada por Aurora 2” se refieren también a aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de Aurora-2. Tales afecciones incluyen, sin limitación, los cánceres de colon, mama, estómago y ovario. El término “enfermedad mediada por Aurora 2”, como se utiliza en este documento, significa cualquier enfermedad u otra afección o enfermedad deletérea en la que se sabe que Aurora-2 juega un papel. Tales enfermedades o afecciones incluyen, sin limitación, cánceres tales como el cáncer de colon y el de mama.

El término “enfermedad mediada por GSK-3”, como se utiliza en este documento, significa cualquier enfermedad u otra afección o enfermedad deletérea en la que se sabe que GSK-3 juega un papel. Tales enfermedades o afecciones incluyen, sin limitación, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, metabólicas, neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, alergia, asma, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (AML, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia de cardiomiocitos, reperfusión/isquemia, ictus y alopecia.

Los términos “enfermedad mediada por Src” o “afección mediada por Src”, como se utilizan en este documento, significan cualquier enfermedad u otra afección deletérea en la que se sabe que Src juega un papel. Los términos “enfermedad mediada por Src” o “afección mediada por Src”, significan también enfermedades o afecciones que se alivian por tratamiento con un inhibidor de Src. Estas afecciones incluyen, sin limitación, hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, cáncer, tratamiento sintomático de la metástasis ósea y enfermedad de Paget. Se ha descrito la proteínquinasa Src y su implicación en varias enfermedades [Soriano, Cell, 1992, 69, 551; Soriano *et al.*, Cell, 1991, 64, 693; Takayanagi, J. Clin. Invest. 1999, 104, 137; Boschelli, Drugs of the Future 2000, 25(7), 717; Talamonti, J. Clin. Invest. 1993, 91, 53; Lutz, Biochem. Biophys. Res. 1998, 243, 503; Rosen, J. Biol. Chem., 1986, 261, 13754; Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, 84, 2251; Masaki, Hepatology 1998, 27, 1257; Biscardi, Adv. Cancer Res. 1999, 76, 61; Lynch, Leukemia 1993, 7, 1416; Wiener, Clin. Cancer. Res. 1999, 5, 2164; Staley, Cell Growth Diff., 1997, 8, 269].

En otras formas de realización, la invención es útil para aumentar la síntesis de glucógeno y/o disminuir los niveles de glucosa en sangre en un paciente que lo necesita, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula I. Este procedimiento es especialmente útil para pacientes diabéticos.

En otra forma de realización todavía, la invención es útil para la inhibición de la producción de proteína Tau hiperfosforilada en un paciente que lo necesita, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula I. Este procedimiento es especialmente útil para detener o disminuir la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

En otras formas de realización aún, la invención es útil para la inhibición de la fosforilación de la  $\beta$ -catenina en un paciente que lo necesita, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula I. Este procedimiento es especialmente útil para el tratamiento de la esquizofrenia.

De acuerdo con otra forma de realización, la invención es útil para el tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre alergia, asma, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (AML, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia de cardiomiocitos, reperfusión/isquemia, ictus, artritis reumatoide, alopecia, o leucemia.

De acuerdo con una forma de realización preferida, la invención es útil para el tratamiento o disminución de la gravedad de cáncer, diabetes, enfermedad de Alzheimer, osteoporosis, rechazo de trasplantes, ictus, artritis reumatoide o esquizofrenia.

De acuerdo con una forma de realización más preferida, la invención es útil para el tratamiento o disminución de la gravedad de los cánceres de colon, estómago, mama, hepático, pancreático u ovario o de ciertas leucemias y linfomas B.

Más preferentemente, la presente invención es útil para el tratamiento o disminución de la gravedad de ictus.

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 aceptables se pueden emplear junto con, antes de, o después de, uno o más de los procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticas o procedimientos) que se emplearán en un régimen de combinación, tendrá en cuenta la compatibilidad de la terapéutica y/o los procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado que se quiere conseguir. Se apreciará también que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar junto con otro agente utilizado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Como se utiliza en este documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular, o una afección, se conocen como “apropiados para la enfermedad, o afección que se está tratando”.

Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes anti-proliferativos se pueden combinar con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, otras terapias o agentes contra el cáncer que se pueden utilizar en combinación con los agentes anticancerosos inventivos de la presente invención, incluyen cirugía, radioterapia (en unos pocos ejemplos, irradiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radioactivos sistémicos, por nombrar algunos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF) por nombrar algunos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos, que incluyen, pero no se limitan a, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucil, Ciclofosfamida, Mefalan, Ifosfamida), antimetabolitos (Metotrexato), antagonistas de purinas y antagonistas de pirimidinas (6-Mercaptopurina, 5-Fluorouracilo, Citarabino, Gemcitabina), venenos contra el huso mitótico (Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel), podofilotoxinas (Etoposida, Irinotecan, Topotecan), antibióticos (Doxorubicina, Bleomicina, Mitomicina), nitrosoureas (Carmustina, Lomustina), iones inorgánicos (Cisplatina, Carboplatina), enzimas (Asparaginasa), y hormonas (Tamoxifen, Leuprolida, Flutamida y Megestrol), Gleevec<sup>TM</sup>, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida. Para una discusión más exhaustiva de las terapias contra el cáncer recientes ver, <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de drogas oncológicas aprobadas por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, y The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999, el contenido completo de los cuales se incorpora en este documento como referencia.

Otros ejemplos de agentes con los que los inhibidores de esta invención se pueden combinar incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept<sup>®</sup> y Exelon<sup>®</sup>; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinirol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexifenidil y amantadina; agentes para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple (EM) tales como beta interferón (por ejemplo, Avonex<sup>®</sup> y Rebif<sup>®</sup>), Copaxone<sup>®</sup> y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como el albuterol y Singulair<sup>®</sup>; agentes para el tratamiento de la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes anti-inflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, mofetil micofenolato, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de los canales de iones, riluzol y agentes anti-Parkinson; agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tal como los bloqueadores beta, inhibidores ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio, y estatinas; agentes para el tratamiento de enfermedad hepática tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes anti-virales; agentes para el tratamiento de trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; y agentes para el tratamiento de los trastornos de inmunodeficiencia tales como la gamma-globulina.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprendiera este agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones presentemente reveladas oscilará en el intervalo de aproximadamente el 50% y el 10% de la cantidad presente normalmente en una composición que comprendiera ese agente como único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de esta invención, o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden también incorporarse en composiciones para el recubrimiento de dispositivos médicos implantables, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. De acuerdo con esto, 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 describió anteriormente de forma general, y en las clases y subclases en este documento, y un portador adecuado para el recubrimiento de dichos dispositivos implantables. Todavía en otro aspecto de la invención, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención, como se describió anteriormente de forma general, y en las clases y subclases en este documento, y un portador adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable.

Los stents vasculares, por ejemplo, se han utilizado para superar laestenosis (re-estrechamiento de la pared de un vaso después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que utilizan stents u otros dispositivos implantables tienen el riesgo de formación de coágulos o de activación de plaquetas. Estos efectos no deseados se pueden prevenir o mitigar mediante el recubrimiento previo del dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprenda un inhibidor de quinasas. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables recubiertos se describen en las Patentes de EE.UU. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etileno y vinilo, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden, opcionalmente, cubrirse adicionalmente de una capa de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada a la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad Aurora-2, GSK-3 o Src en una muestra biológica o en un paciente, comprendiendo el procedimiento la administración al paciente, o el contacto de dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se utiliza en este documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material procedente de una biopsia, obtenida de un mamífero, o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad Aurora-2, GSK-3 o Src en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, transplante de órganos, almacenamiento de especímenes biológicos y ensayos biológicos.

### Ejemplos de síntesis

Como se utiliza en este documento, el término "R<sub>t</sub>(min)" se refiere al tiempo de retención en HPLC, en minutos, asociado con el compuesto. A menos que se indique de otra forma, el procedimiento de HPLC utilizado para obtener el tiempo de retención descrito es como sigue:

Columna: columna XTerra C8, 4,6 x 150 mm

Gradiente: 0-100% de acetonitrilo+metanol 60:40 (20 mM Tris fosfato)

Tasa de flujo: 1,51 ml/min

Detección: 225 nm.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

(No es parte de la invención)

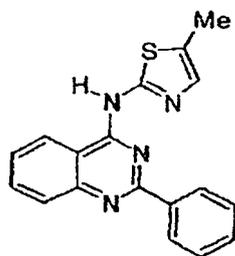


II-34

## ES 2 289 279 T3

(2-Fenil-quinazolin-4-il)-(tiazol-2-il)-amina (II-34): El compuesto II-34 se preparó utilizando un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Esquema II para dar lugar a un sólido amarillo, mp 219-221°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7,40 (1H, br s), 7,55-7,69 (6H, m), 7,90-7,99 (2H, m), 8,66-8,73 (2H, m), 8,8 (1H, m), 12,2 (1H, br,s).

### 5 Ejemplo 2

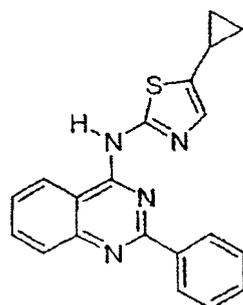


II-35

20 (5-Metil-tiazol-2-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (II-35): El compuesto II-35 se preparó utilizando un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Esquema II para dar lugar a un sólido blanco, mp 215-216°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2,46 (3H, s), 7,29 (1H, s), 7,50-7,65 (4H, m), 7,88-7,98 (2H, m), 8,67-8,79 (3H, m), 12,20 (1H, br, s); IR (sólido) 3055, 1626, 1596, 1538, 1502, 1459, 1443, 1406, 1376, 1353, 1334, 1309, 1171, 1154, 844, 815, 764, 704, 685; MS 319, 4 (M+H)<sup>+</sup>.

25

### Ejemplo 3

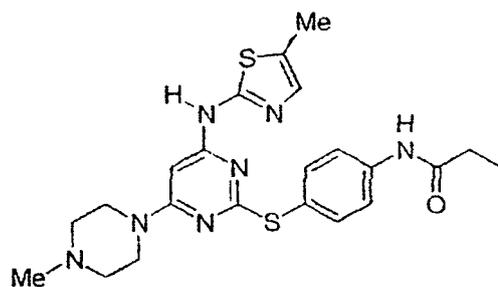


II-36

45 (5-Ciclopropil-tiazol-2-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (II-36): El compuesto II-36 se preparó utilizando un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Esquema II para dar lugar a un sólido blanco, mp 161-162°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0,75 (2H, m), 1,00 (2H, m), 2,11 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,50-7,69 (4H, m), 7,87-7,96 (2H, m), 8,60-8,65 (2H, m), 8,65-8,80 (1H, m), 12,21 (1H, br, s); IR (sólido) 1623, 1596, 1565, 1536, 1399, 1374, 1351, 1331, 1163, 813, 764, 705, 685, 666; MS 345,4 (M+H)<sup>+</sup>.

50

### Ejemplo 4



II-37

65

## ES 2 289 279 T3

[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(4-propionilamino-fenilsulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-tiazol-2-il)-amina (II-37): El compuesto II-37 se preparó utilizando un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Esquema V para dar lugar a un sólido blanco crudo, <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1,09 (3H, t), 1,94 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,30-2,38 (6H, m), 3,42 (4H, m), 6,94 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,95 (1H, s), 9,27 (1H, s), 10,07 (1H, s); MS 470,2 (M+H)<sup>+</sup>.

5

### Ejemplo 5

#### *Ensayo de Inhibición de Aurora-2*

10 Los compuestos se analizaron de la siguiente manera por su capacidad para inhibir a Aurora-2 utilizando un ensayo con una enzima acoplada estándar (Fox *et al.*, Protein Sci. 1998, 7, 2249).

15 A una solución tampón madre que contenía 0,1M HEPES 7,5, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1 mM de DTT, 25 mM de NaCl, 2,5 mM de fosfoenolpiruvato, 300 mM de NADH, 30 mg/ml de piruvato quinasa, 10 mg/ml de lactato deshidrogenasa, 40 mM de ATP y 800 μM de péptido (American Peptide, Sunnyvale, CA) se le añadió una solución en DMSO de un compuesto de la presente invención a una concentración final de 30 μM. La mezcla resultante se incubó a 30°C durante 10 min. La reacción se inició por la adición de 10 μl de una solución madre de Aurora-2 para dar una concentración final de 70 nM en el ensayo. Las tasas de reacción se obtuvieron midiendo la absorbancia a 340 nM durante un periodo de lectura de 5 minutos a 30°C, utilizando un lector de placas BioRad Ultramark (Hercules, CA). Los valores K<sub>i</sub> se determinaron a partir de los datos de las tasas en función de la concentración de inhibidor.

20

### Ejemplo 6

#### *Ensayo de Inhibición de GSK-3*

25

Los compuestos de la presente invención se analizaron por su capacidad para inhibir la actividad GSK-3β (AA 1-420) utilizando un sistema con una enzima acoplada estándar (Fox *et al.*, Protein Sci. 1998, 7, 2249). Las reacciones se llevaron a cabo en una solución que contenía 100 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 25 mM de NaCl, 300 μM de NADH, 1 mM de DTT y 1,5% de DMSO. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron de 20 μM de ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) y 300 μM de péptido (American Peptide, Sunnyvale, CA). Las reacciones se llevaron a cabo a 30°C y 20 nM de GSK-3β. Las concentraciones finales de los componentes del sistema con enzima acoplada fueron de 2,5 mM de fosfoenolpiruvato, 300 μM de NADH, 30 μg/ml de piruvato quinasa y 10 μg/ml de lactato deshidrogenasa.

30

35 Se preparó una solución tampón madre que contenía todos los reactivos enumerados con la excepción de ATP y el compuesto de la presente invención bajo análisis. La solución tampón madre (175 μl) se incubó en una placa de 96 pocillos con 5 μl del compuesto de la presente invención bajo análisis, a concentraciones finales en el intervalo de 0,002 μM y 30 μM, a 30°C, durante 10 min. Típicamente, se realizó una titulación de 12 puntos mediante la preparación de diluciones seriadas (a partir de preparaciones madre de compuesto 10 mM) de los compuestos de la presente invención bajo análisis, en DMSO, en placas paralelas. La reacción se inició por la adición de 20 μl de ATP (concentración final de 20 μM). Las tasas de reacción se obtuvieron utilizando un lector de placas Spectromax de Molecular Devices (Sunnyvale, CA), da lo largo de 10 min, a 30°C. Los valores K<sub>i</sub> se determinaron a partir de los datos de las tasas en función de la concentración de inhibidor.

40

### Ejemplo 7

#### *Ensayo de Inhibición de SRC*

50 Los compuestos de la presente invención se evaluaron como inhibidores de la Src quinasa humana utilizando bien un ensayo basado en radiactividad o bien un ensayo espectrofotométrico.

#### *Ensayo de Inhibición de Src A: Ensayo basado en radioactividad*

55 Los compuestos de la presente invención se analizaron como inhibidores de la Src quinasa humana recombinante de longitud completa (de Upstate Biotechnology, Cat. No 14-117), expresada y purificada a partir de células de baculovirus. La actividad Src quinasa se registró siguiendo la incorporación de <sup>33</sup>P del ATP en la tirosina de un sustrato polimérico Glu-Tyr al azar de composición Glu:Tyr = 4:1 (sigma, Cat. No. P-0275). Las concentraciones finales de los componentes del ensayo fueron: 0,05 M de HEPES (pH 7,6), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 0,25 mg/ml de BSA, 10 μM de ATP (1-2 μCi <sup>33</sup>P-ATP por reacción), 5 mg/ml de poli Glu-Tyr y 1-2 unidades de la Src quinasa recombinante. En un ensayo típico, todos los componentes de la reacción, con excepción del ATP, se mezclaron previamente y se hicieron alícuotas en pocillos de una placa de ensayo. Los componentes de la presente invención se disolvieron en DMSO y se añadieron a los pocillos para dar una concentración final de DMSO del 2,5%. La placa de ensayo se incubó a 30°C durante 10 min, antes de que se iniciara la reacción con <sup>33</sup>P-ATP. Tras 20 minutos de reacción, las reacciones se pararon con 150 μl de 10% de ácido tricloroacético (TCA) que contenía 20 mM de Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Las muestras paradas se transfirieron a una placa de 96 pocillos con filtros (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, Cat. No. 7700-3310) instalado sobre un distribuidor de vacío para placas con filtros. Las placas con filtros se lavaron cuatro veces con 10% de TCA que contenía 20 mM de Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y posteriormente cuatro veces con metano. Posteriormente, se añadieron 200 μl de líquido de centelleo a cada pocillo. Las placas se sellaron y se cuantificó la cantidad de radioactividad

65

## ES 2 289 279 T3

asociada a los filtros en un contador de centelleo TopCount. Se representó la radioactividad incorporada en función de la concentración de compuesto de la presente invención. Los datos se ajustaron a un modelo de cinética de inhibición competitiva para obtener los valores  $K_i$  de los compuestos de la presente invención.

### 5 *Ensayo de Inhibición de Src B: Ensayo de Espectrofotometría*

El ADP producido, a partir del ATP, por la fosforilación del sustrato poli Glu-Tyr, catalizada por la Src quinasa recombinante humana, se cuantificó utilizando un ensayo con una enzima acoplada (Fox *et al.*, Protein Sci. 1998, 7, 2249). En este ensayo se oxidó una molécula de NADH a NAD por cada molécula de ADP producida en la reacción  
10 quinasa. La desaparición del NADH se siguió, convenientemente, a 340 nm.

Las concentraciones finales de los componentes del ensayo fueron: 0,025 M HEPES (pH 7,6), 10 mM  $MgCl_2$ , 2 mM DTT, 0,25 mg/ml de poli Glu-Tyr, y 25 nM de Src quinasa humana recombinante. Las concentraciones finales de los componentes del sistema con enzima acoplada fueron 2,5 mM de fosfoenolpiruvato, 200  $\mu M$  de NADH, 30  $\mu g/ml$   
15 de piruvato quinasa y 10  $\mu g/ml$  de lactato deshidrogenasa.

En un ensayo típico, todos los componentes de la reacción con la excepción de ATP se mezclaron previamente y se repartieron en alícuotas en pocillos de una placa de ensayo. Los compuestos de la presente invención, disueltos en DMSO, se añadieron a los pocillos para dar una concentración final de DMSO del 2,5%. La placa de ensayo se incubó  
20 a 30°C durante 10 min antes de iniciar la reacción con 100  $\mu M$  de ATP. El cambio de absorbancia a lo largo del tiempo, a 340 nm, se registró en un lector de placas de Molecular Devices. Los datos se ajustaron a un modelo de cinética de inhibición competitiva para obtener los valores  $K_i$  de los compuestos de la presente invención.

Mientras que los autores del documento han descrito numerosas formas de realización de esta invención, es evidente que sus ejemplos básicos se pueden alterar para proporcionar otras formas de realización que utilicen los compuestos y los procedimientos de esta invención. Por tanto, se apreciará que el ámbito de esta invención se definirá mediante las reivindicaciones acompañantes, más que por las formas de realización específicas que se han representado por medio de ejemplos.  
30

35

40

45

50

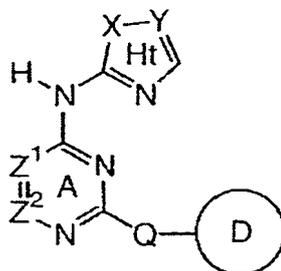
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Y es nitrógeno o CR<sup>2</sup>;

R<sup>2</sup> es R, oxo, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R, -Ar, -T-Ar o T-R;

X es azufre, oxígeno, o NR<sup>2'</sup>;

R<sup>2'</sup> es R, o

R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se toman juntos para formar un anillo de 5-7 miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a dos heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que:

cada nitrógeno del anillo sustituible, del anillo formado por R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> está opcionalmente sustituido;

cada aparición de R es, independientemente, hidrógeno, un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o Ar; Z<sup>1</sup> es nitrógeno o CR<sup>x</sup>;

R<sup>x</sup> es -R, halógeno, -N(R)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>R, -OR o -SR; en el que

dos R unidos al mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con ese átomo de nitrógeno, para formar un anillo herocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros, que tiene de uno a dos heteroátomos adicionales, seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre;

Z<sup>2</sup> es nitrógeno o CR<sup>y</sup>, con la condición de que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> no sean nitrógeno simultáneamente;

R<sup>y</sup> es -R<sup>1</sup>, -CN, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -Ar, -T-Ar, o -T-R, o

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se toman juntos para formar un anillo de 5-7 miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que:

cada nitrógeno del anillo sustituible del anillo formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está opcionalmente sustituido;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;

cada Ar es independientemente un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo arilo de 5 ó 6 miembros que tiene de cero a tres heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que

Ar está fusionado opcionalmente con un anillo de cinco o seis miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

T es una cadena de alquilideno C<sub>1-4</sub> en la que una unidad de metileno de T está reemplazada opcionalmente por -O-, -S-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -C(O)C(O)-, -OC(O)NR-, -NRCO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, o -NRSO<sub>2</sub>NR-;

## ES 2 289 279 T3

Q es -N(R')-, -S-, -O-, -C(R')<sub>2</sub>-, o un enlace de valencia, siempre que Q sea distinto de un enlace de valencia cuando Ht es un anillo triazol; en el que

cada R' es, independientemente, hidrógeno o un C<sub>1-6</sub> alifático; y

El anillo D es un anillo arilo monocíclico de cinco ó seis miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo bicíclico de ocho a diez miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a cuatro heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

con la condición de que se excluya el siguiente compuesto:

(2-fenil-quinazolin-4-il)-tiazol-2-il-amina.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

Y es nitrógeno o CR<sup>2</sup>;

R<sup>2</sup> es R, oxo, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R, -Ar, -T-Ar o T-R;

X es azufre, oxígeno, o NR<sup>2'</sup>;

R<sup>2'</sup> es R, o

R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se toman juntos para formar un anillo de cinco a siete miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene de cero a dos heteroátomos del anillo, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que:

cada nitrógeno del anillo sustituible, del anillo formado por R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> está sustituido opcional e independientemente por -R, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub> o -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, y

de uno a tres carbonos del anillo sustituibles, del anillo formado por R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se sustituyen opcional e independientemente con -R, -OR, -N(R)<sub>2</sub>, -SR, -NO<sub>2</sub>, -CN o halógeno;

cada aparición de R es, independientemente, hidrógeno, un grupo alifático C<sub>1-6</sub> o Ar; en el que

R está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre oxo, -CO<sub>2</sub>R', -Ar, -OR', -N(R')<sub>2</sub>, -SR', -NO<sub>2</sub>, halógeno, o -CN; en el que

cada R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub>, o dos R' unidos al mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con ese átomo de nitrógeno, para formar un anillo herocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros, que tiene de uno a dos heteroátomos adicionales, seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre;

Z<sup>1</sup> es nitrógeno o CR<sup>x</sup>;

R<sup>x</sup> es -R, halógeno, -N(R)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>R, -OR o -SR; en el que

dos R unidos al mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con ese átomo de nitrógeno, para formar un anillo herocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros, que tiene de uno a dos heteroátomos adicionales, seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre;

Z<sup>2</sup> es nitrógeno o CR<sup>y</sup>, con la condición de que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> no sean nitrógeno simultáneamente;

R<sup>y</sup> es -R<sup>1</sup>, -CN, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -Ar, -T-Ar, o -T-R, o

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se toman juntos para formar un anillo de cinco a siete miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que:

cada nitrógeno del anillo sustituible, del anillo formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está sustituido opcional e independientemente por -R, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub> o -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, y

de uno a tres carbonos del anillo sustituibles, del anillo formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se sustituyen opcional e independientemente con -R, -OR, -N(R)<sub>2</sub>, -SR, -NO<sub>2</sub>, -CN o halógeno;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre oxo, -CO<sub>2</sub>R', fenilo, -OR', -N(R')<sub>2</sub>, -SR', -NO<sub>2</sub>, halógeno, o -CN;

## ES 2 289 279 T3

cada Ar es independientemente un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, que tiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo arilo de cinco a seis miembros que tiene de cero a tres heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que

5 Ar está fusionado opcionalmente con un anillo de cinco o seis miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y en el que

10 Ar está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos, seleccionados independientemente entre -R, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, oxo, halógeno, -N(R)<sub>2</sub>, -C(O)R, -OC(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -N(R)SO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R), -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R), -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>, -N(R)CO<sub>2</sub>(R);

15 T es una cadena de alquilideno C<sub>1-4</sub> en la que una unidad de metileno de T está reemplazada opcionalmente por -O-, -S-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -C(O)C(O)-, -OC(O)NR-, -NRCO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, o -NRSO<sub>2</sub>NR-;

Q es -N(R')-, -S-, -O-, -C(R')<sub>2</sub>-, o un enlace de valencia, siempre que Q sea distinto de un enlace de valencia cuando Ht es un anillo triazol; y

20 el anillo D es un anillo arilo monocíclico de cinco o seis miembros, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo bicíclico de ocho a diez miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene de cero a cuatro heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que:

25 el anillo D está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente entre -R, -T-R, -T-Ar, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, o -Ar.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que:

30 Z<sup>1</sup> es CR<sup>y</sup>;

Z<sup>2</sup> es CR<sup>x</sup>; y

35 R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se toman juntos para formar un anillo de cinco a siete miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene de cero a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre o nitrógeno, en el que:

cada nitrógeno del anillo sustituible, del anillo formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está sustituido opcionalmente por -R, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub> o -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, y

40 de uno a tres carbonos del anillo sustituibles, del anillo formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se sustituyen opcional e independientemente con -R, -OR, -N(R)<sub>2</sub>, -SR, -NO<sub>2</sub>, -CN o halógeno.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que:

45 R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se toman juntos para formar un anillo benzo, pirido, ciclopento, ciclohexo, tieno, piperidino o imidazo, opcionalmente sustituido: y

Q es -N(R')-, -S-, o un enlace de valencia.

50 5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que:

55 el anillo D es un anillo arilo monocíclico de cinco o seis miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a dos nitrógenos o un anillo bicíclico de nueve o diez miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a tres heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que:

60 el anillo D es fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bencimidazolilo, bencitiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzodioxinilo, isobenzofurano, indanilo, indolilo, indolinilo, indazolilo o isoquinolinilo, opcionalmente sustituidos.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

65 Z<sup>1</sup> es CR<sup>x</sup>;

Z<sup>2</sup> es CR<sup>y</sup>;

## ES 2 289 279 T3

R<sup>x</sup> es -R, halógeno, -N(R)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>R, -OR o -SR;

R<sup>y</sup> es -R<sup>1</sup>, -Ar, -T-R, o T-Ar; y

5 T es -O-, -NR-, o -S-.

8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que:

R<sup>x</sup> es hidrógeno, -N(R)<sub>2</sub>, -OR o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático;

10 R<sup>y</sup> es C<sub>1-4</sub> alifático, -Ar, -T-C<sub>1-4</sub> alifático, T-Ar;

R es hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático;

15 Ar es un fenilo, opcionalmente sustituido, o un anillo heteroarilo o heterocíclico de cinco o seis miembros que tiene de uno a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre; y

Q es -N(R')-, -S-, o un enlace de valencia.

20 9. El compuesto según la reivindicación 8, en el que:

R<sup>x</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo o isopropilo; y

25 R<sup>y</sup> es 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, imidazolilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, metoxietilamino, metoximetilo, metoxietilo, etilamino, dimetilamino, metilamino, dimetilaminopropiloxi, o acetamido.

10. El compuesto según la reivindicación 9, en el que:

30 el Anillo D es un anillo arilo monocíclico de cinco o seis miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a dos nitrógenos; o un anillo bicíclico de nueve o diez miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a tres heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

35 11. El compuesto según la reivindicación 10, en el que:

el Anillo D es fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bencimidazolilo, bencitiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzodioxinilo, isobenzofurano, indanilo, indolilo, indolinilo, indazolilo o isoquinolinilo, opcionalmente sustituidos.

40 12. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

Z<sup>1</sup> es nitrógeno;

45 Z<sup>2</sup> es CR<sup>y</sup>;

R<sup>y</sup> es -R<sup>1</sup>, -Ar, -T-R, o T-Ar; y

T es -O-, -NR-, o -S-.

50 13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que:

R<sup>y</sup> es C<sub>1-4</sub> alifático, -Ar, -T-C<sub>1-4</sub> alifático, T-Ar;

55 Ar es un fenilo, opcionalmente sustituido, o un anillo heteroarilo o heterocíclico de cinco o seis miembros que tiene de uno a dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre; y

Q es -N(R')-, -S-, o un enlace de valencia.

14. El compuesto según la reivindicación 13, en el que:

60 R<sup>y</sup> es 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, imidazolilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, metoxietilamino, metoximetilo, metoxietilo, etilamino, dimetilamino, metilamino, dimetilaminopropiloxi, o acetamido.

65 15. El compuesto según la reivindicación 14, en el que:

el Anillo D es un anillo arilo monocíclico de cinco o seis miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a dos nitrógenos; o un anillo bicíclico de nueve o diez miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado,

## ES 2 289 279 T3

opcionalmente sustituido, que tiene de cero a tres heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

16. El compuesto según la reivindicación 15, en el que:

el Anillo D es fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bencimidazolilo, bencitiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzodioxinilo, isobenzofurano, indanilo, indolilo, indolinilo, indazolilo o isoquinolinilo, opcionalmente sustituidos.

17. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

$Z^1$  es  $CR^x$ ;

$Z^2$  es nitrógeno; y

$R^x$  es -R, halógeno,  $-N(R)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2R$ , -OR o -SR;

18. El compuesto según la reivindicación 17, en el que:

$R^x$  es hidrógeno,  $-N(R)_2$ , -OR o un grupo  $C_{1-4}$  alifático; y

Q es  $-N(R')$ -, -S-, o un enlace de valencia.

19. El compuesto según la reivindicación 18, en el que:

$R^x$  es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo o isopropilo.

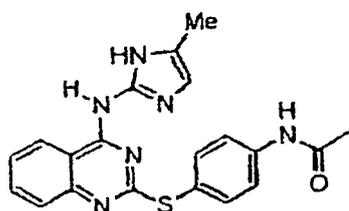
20. El compuesto según la reivindicación 19 en el que:

el Anillo D es un anillo arilo monocíclico de seis miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a dos nitrógenos; o un anillo bicíclico de nueve o diez miembros, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene de cero a tres heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

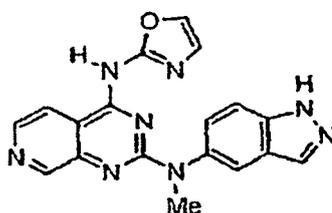
21. El compuesto según la reivindicación 20, en el que:

el Anillo D es fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bencimidazolilo, bencitiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzodioxinilo, isobenzofurano, indanilo, indolilo, indolinilo, indazolilo o isoquinolinilo, opcionalmente sustituidos.

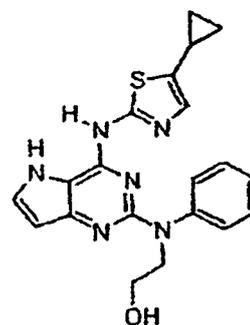
22. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:



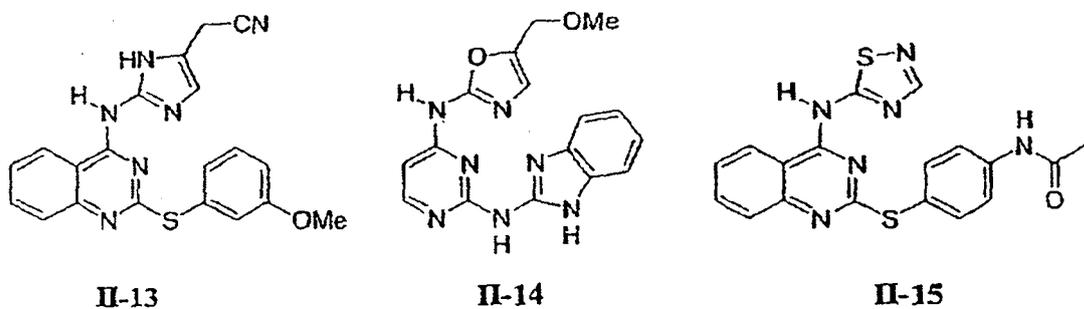
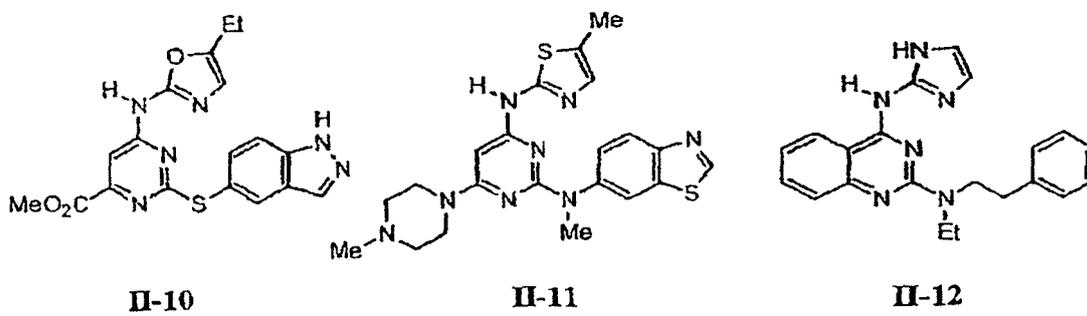
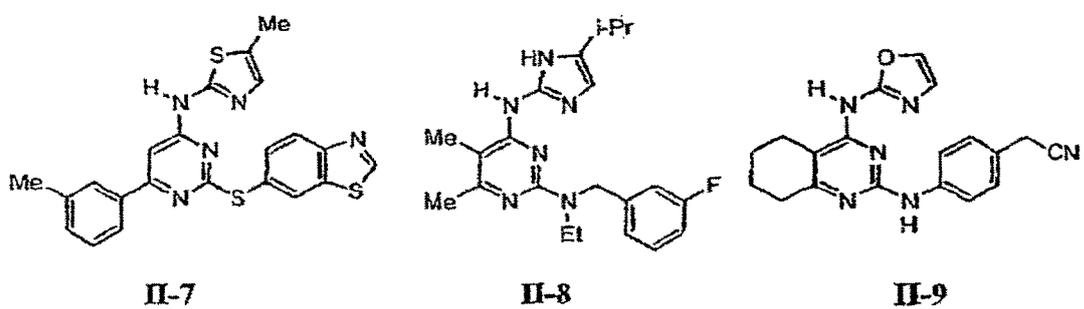
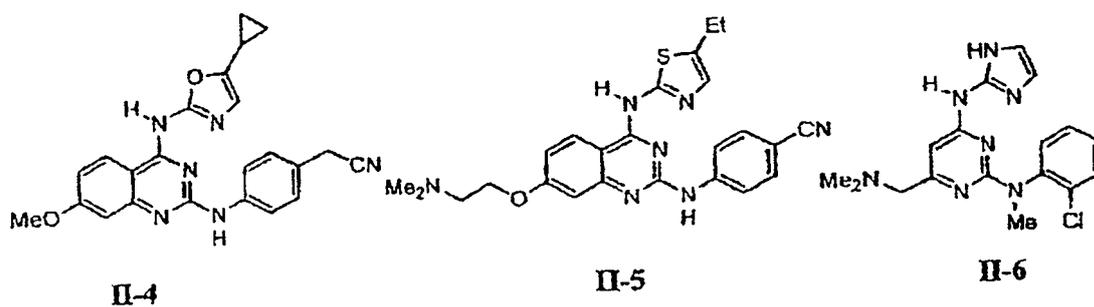
**II-1**

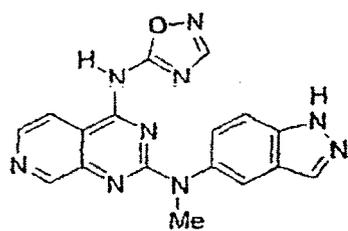


**II-2**

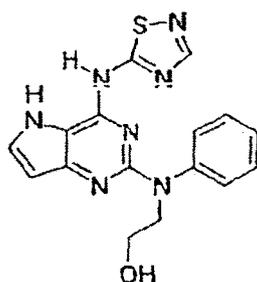


**II-3**

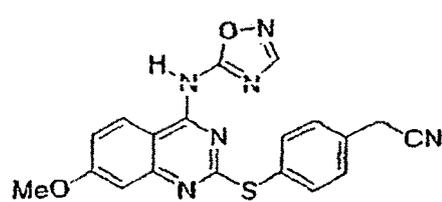




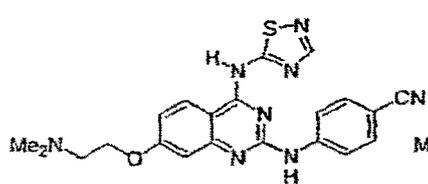
II-16



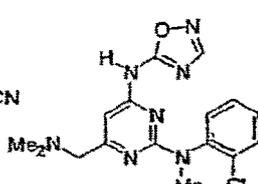
II-17



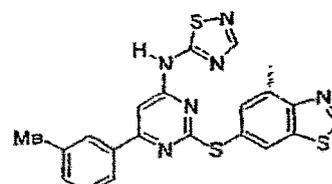
II-18



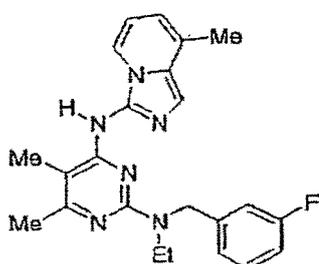
II-19



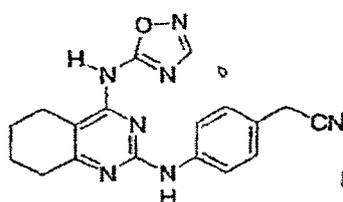
II-20



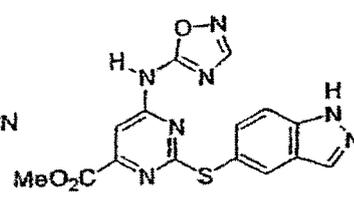
II-21



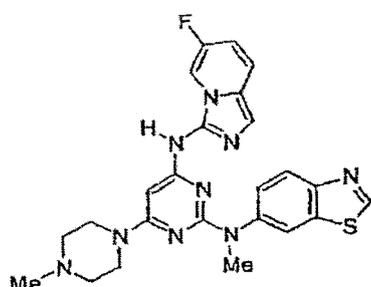
II-22



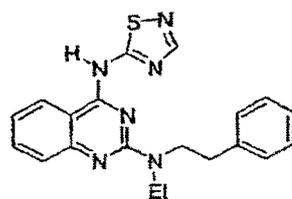
II-23



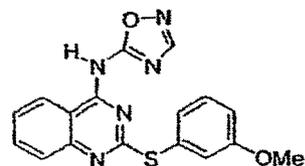
II-24



II-25

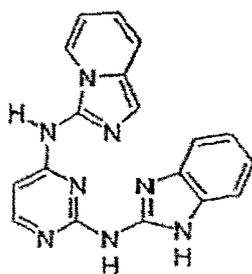


II-26

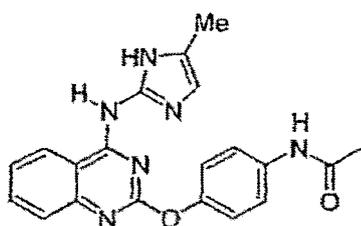


II-27

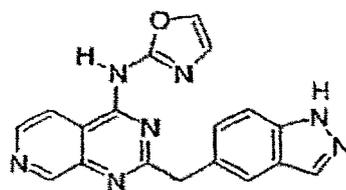
65



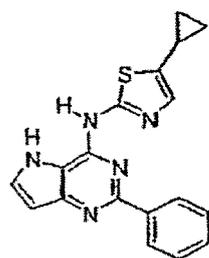
10  
**II-28**



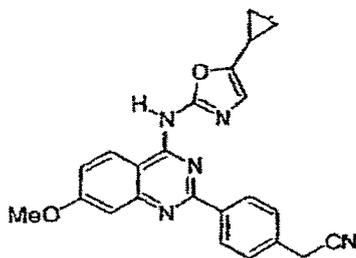
**II-29**



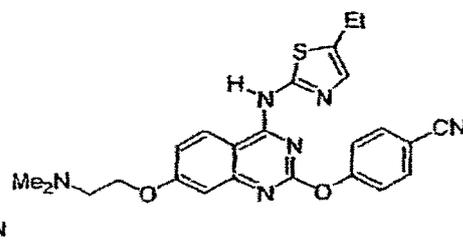
**II-30**



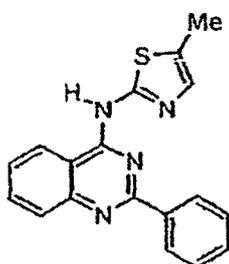
20  
**II-31**



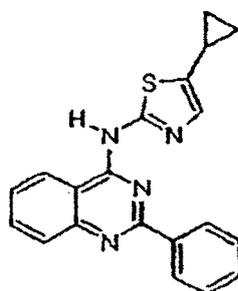
25  
**II-32**



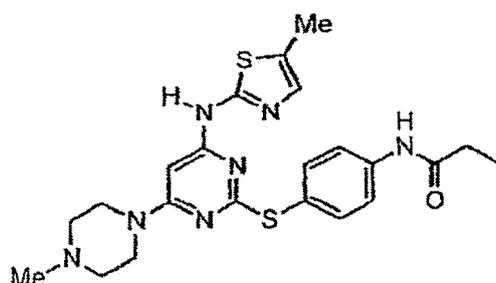
30  
**II-33**



40  
**II-35**



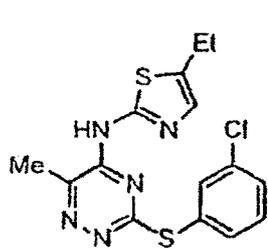
45  
**II-36**



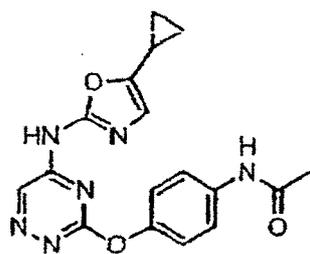
55  
**II-37**

60  
65

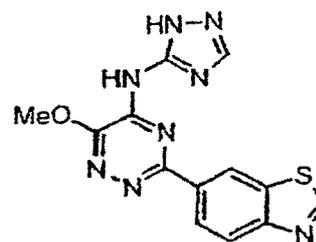
5



III-1

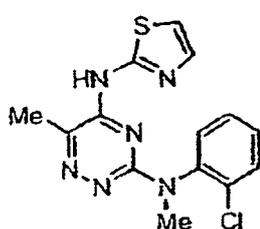


III-2

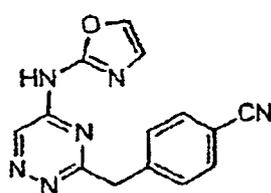


III-3

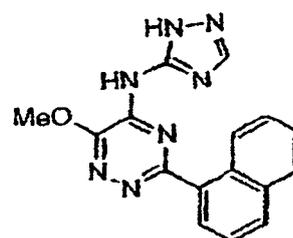
15



III-4



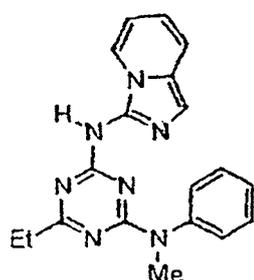
III-5



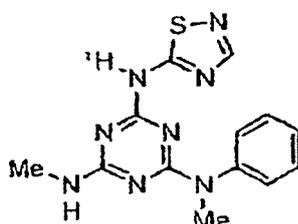
III-6

25

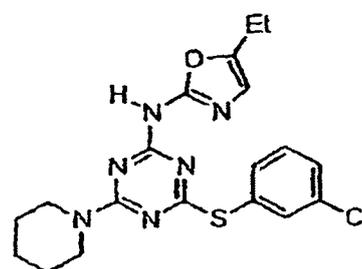
30



IV-1



IV-2

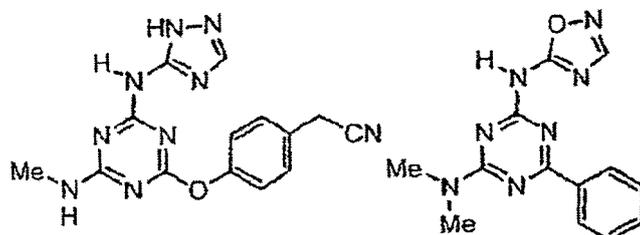


IV-3

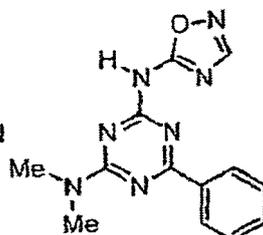
35

40

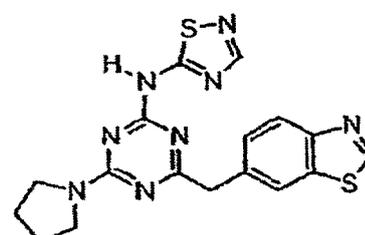
45



IV-4



IV-5



IV-6

50

55

60

23. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

## ES 2 289 279 T3

25. La composición de la reivindicación 23, en una cantidad que permita inhibir detectablemente la actividad de las proteínquinasas GSK-3, Aurora-2 o Src.

5 26. La composición según la reivindicación 23, que comprende adicionalmente un agente terapéutico seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente anti-inflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular, un agente para el tratamiento de trastornos destructivos óseos, un agente para el tratamiento de una enfermedad hepática, un agente anti-viral, un agente para el tratamiento de trastornos sanguíneos, un agente para el tratamiento de la diabetes, o un agente para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia.

10 27. Un procedimiento de inhibición de la actividad quinasa de Aurora-2, GSK-3, o Src en:

una muestra biológica;

15 comprendiendo el procedimiento ponen en contacto dicha muestra biológica con:

a) una composición de la reivindicación 23; o

20 b) un compuesto de la reivindicación 1.

28. El procedimiento de la reivindicación 27, en el que el procedimiento comprende la inhibición de la actividad de Aurora-2, GSK-3, o Src.

25 29. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o de una composición de la reivindicación 23 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad o afección seleccionadas entre cáncer, un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune, una afección asociada con el trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno mediado inmunológicamente, una enfermedad viral, o un trastorno óseo.

30 30. El uso según la reivindicación 29, que comprende adicionalmente el uso de un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente anti-inflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular, un agente para el tratamiento de trastornos destructivos óseos, un agente para el tratamiento de una enfermedad hepática, un agente antiviral, un agente para el tratamiento de trastornos sanguíneos, un agente para el tratamiento de la diabetes, o un agente para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia, en el que:

dicho agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se está tratando.

40 31. El uso según la reivindicación 29, en el que dicha enfermedad es cáncer, alergia, asma, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia de cardiomiocitos, reperfusión/isquemia, ictus, artritis reumatoide, alopecia, o leucemia.

45 32. El uso según la reivindicación 31, en el que dicha enfermedad es cáncer, diabetes, enfermedad de Alzheimer, osteoporosis, rechazo de trasplantes, ictus, artritis reumatoide o esquizofrenia.

33. El uso según la reivindicación 32, en el que dicho cáncer se selecciona entre cáncer de colon, estómago, mama, hepático, pancreático u ovario o de ciertas leucemias y linfomas B.

50 34. El uso según la reivindicación 23 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o disminución de la gravedad de un ictus.

55

60

65