



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 265 452**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01994510 .4**
86 Fecha de presentación : **19.12.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1345927**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2003**

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

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

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2007

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

72 Inventor/es: **Bebbington, David;**
Charrier, Jean-Damien;
Golec, Julian M. C.;
Miller, Andrew y
Knegtel, Ronald

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

ES 2 265 452 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazol útiles como inhibidores de la proteína quinasa.

5 **Campo de la invención**

La presente invención es en el campo de la química medicinal y se relaciona con compuestos que son inhibidores de la proteína quinasa, de las composiciones que contienen a tales compuestos y con los métodos de uso. Más particularmente, esta invención se relaciona con compuestos que son inhibidores de la proteína quinasa Aurora-2. La invención también se relaciona con métodos para tratar enfermedades asociadas con las proteínas quinasas, específicamente las enfermedades asociadas con Aurora-2, tales como cáncer.

Antecedentes de la invención

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto muy favorecida en los años recientes por una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y de otras biomoléculas asociadas con enfermedades objetivo. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de un extenso estudio es el de las proteínas quinasas.

Las proteínas quinasas median la transducción de la señal intracelular. Ellas hacen esto efectuando una transferencia de fosforilo desde un nucleósido trifosfato hasta un aceptor de proteína que está involucrado en una ruta de señalización. Existen una cantidad de quinasas y de rutas a través de las cuales los estímulos extracelulares y de otro tipo, causan la ocurrencia de una variedad de respuestas celulares dentro de la célula. Ejemplos de tales estímulos incluyen a las señales de estrés ambiental y químico (por ejemplo, choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana, H₂O₂), citoquinas (por ejemplo, interleuquina-1 (IL-1) y el factor α de necrosis tumoral (TNF- α), y factores de crecimiento (por ejemplo, el factor estimulador de colonias del macrófago granulocito (GM-CSF)), y el factor de crecimiento de fibroblasto (FGF). Un estímulo extracelular puede lograr una o más respuestas celulares relacionadas con crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de la síntesis de proteínas y regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades están asociadas con las respuestas celulares anormales desencadenadas por los eventos mediados por proteína quinasa. Estas enfermedades incluyen a las enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer o enfermedades relacionadas con hormonas. Por lo tanto, se ha realizado un esfuerzo sustancial en química medicinal para encontrar inhibidores de la proteína quinasa que sean efectivos como agentes terapéuticos.

Aurora-2 es una proteína quinasa de serina/treonina que ha sido implicada en cáncer humano, tal como cáncer de colon, de seno y otros tumores sólidos. Se cree que esta quinasa está involucrada en eventos de fosforilación de proteína que regulan el ciclo celular. Específicamente, Aurora-2 puede jugar un papel en el control de la segregación precisa de los cromosomas durante la mitosis. La pérdida de regulación del ciclo celular puede conducir a proliferación celular y a otras anormalidades. En el tejido canceroso de colon humano, se ha encontrado sobreexpresada la proteína aurora-2. Ver, Bischoff y colaboradores, *EMBO J.*, 1998, 17, 3052-3065; Schumacher y colaboradores, *J. Cell Biol.*, 1998, 143, 1635-1646; Kimura y colaboradores, *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 13766-13771.

La glicógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) es una proteína quinasa de serina/treonina que contiene las isoformas α y β cada una codificada por distintos genes [Coghlan y colaboradores, *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kim y Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000)]. GSK-3 ha sido implicada en diferentes enfermedades incluida la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, desordenes del CNS tales como el desorden maníaco depresivo y enfermedades neurodegenerativas, e hipertrofia del cardiomiocito [WO 99/65897; WO 00/38675; y Haq y colaboradores, *J. Cell Biol.* (2000) 151, 117]. Estas enfermedades pueden ser causadas por, o resultar en, la operación anormal de ciertas rutas de señalización celular en las cuales GSK-3 juega un papel. Se ha encontrado que GSK-3 fosforila y modula la actividad de una cantidad de proteínas reguladoras. Estas proteínas incluyen glicógeno sintasa que es la enzima limitante de la velocidad, necesaria para la síntesis de glicógeno, la proteína Tau asociada con un microtúbulo, el factor β -catenina de transcripción génica, el factor eIF2B de iniciación de traducción, así como la ATP citrato liasa, axina, factor-1 de choque térmico, c-Jun, c-Myc, CREB, y CEPB α . Estas diversas proteínas objetivo implican a GSK-3 en muchos aspectos del metabolismo celular, proliferación, diferenciación y desarrollo.

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 incorporación de glucosa celular y a la síntesis de glicógeno. Junto con esta ruta, 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 glicógeno sintasa. La inhibición de GSK-3 conduce a una síntesis incrementada de glicógeno y a la incorporación de glucosa [Klein y colaboradores, *PNAS*, 93, 8455-9 (1996); Cross y colaboradores, *Biochem. J.*, 303, 21-26 (1994); Cohen, *Biochem. Soc. Trans.*, 21, 555-567 (1993); Massillon y colaboradores, *Biochem J.* 299, 123-128 (1994)]. Sin embargo, en un paciente diabético en donde la respuesta a la insulina empeora, la síntesis de glicógeno y la incorporación de glucosa dejan de crecer a pesar de la presencia de niveles relativamente altos en sangre de insulina. Esto conduce a niveles anormalmente altos en sangre de glucosa con efectos agudos y de largo plazo que pueden en última instancia resultar en una enfermedad cardiovascular, en falla renal y ceguera. En tales pacientes, la inhibición normal inducida por insulina de GSK-3 no ocurre. También

se ha reportado que en los pacientes con diabetes tipo II, GSK-3 se sobreexpresa [WO 00/38675]. Por lo tanto, los inhibidores terapéuticos de GSK-3 se considera que son útiles para tratar pacientes diabéticos que sufren de una respuesta empeorada a la insulina.

5 La actividad de GSK-3 ha sido también asociada con la enfermedad de Alzheimer. Esta enfermedad se caracteriza por el bien conocido péptido β -amiloide y la formación de marañas neurofibrilares intracelulares. Las marañas neurofibrilares contienen proteína Tau hiperfosforilada, donde Tau se fosforila sobre sitios anormales. GSK-3 ha mostrado que fosforila a estos sitios anormales en modelos animales y celulares. Además, se ha mostrado que la inhibición de GSK-3 previene la hiperfosforilación de Tau en las células [Lovestone y colaboradores, *Current Biology* **4**, 1077-86
10 (1994); Brownlees y colaboradores, *Neuroreport* **8**, 3251-55 (1997)]. Por lo tanto, se cree que la actividad de GSK-3 puede promover la generación de las marañas neurofibrilares y la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Otro sustrato de GSK-3 es la β -catenina que se degrada después de la fosforilación por GSK-3. Se han reportado niveles reducidos de β -catenina en pacientes esquizofrénicos y también se la ha asociado con otras enfermedades relacionadas con el incremento en la muerte de las células neuronales [Zhong y colaboradores, *Nature*, **395**, 698-702
15 (1998); Takashima y colaboradores, *PNAS*, **90**, 7789-93 (1993); Pei y colaboradores, *J. Neuropathol. Exp*, **56**, 70-78 (1997)].

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

Para muchas de las enfermedades anteriormente mencionadas asociadas con una actividad anormal de GSK-3, se han dirigido otras proteínas quinasas para tratar las mismas enfermedades. Sin embargo, las diferentes proteínas quinasas a menudo actúan a través de diferentes rutas biológicas. Por ejemplo, se han reportado recientemente ciertos derivados de quinazolina como inhibidores de la p38 quinasa (WO 00/12497 de Scios). Se reportan los compuestos por ser útiles para tratar condiciones caracterizadas por actividad mejorada de p38- α y/o actividad mejorada de TGF- β . Mientras que la actividad de p38 ha sido involucrada en una gran variedad de enfermedades, incluida la diabetes, la quinasa p38 no es reportada como constituyente de una ruta de señalización de insulina que regula la síntesis de glicógeno o la incorporación de glucosa. Por lo tanto, a diferencia de GSK-3, la inhibición de p38 no se esperaba que mejorara la síntesis de glicógeno y/o la incorporación de glucosa.

WO 00/39101 se relaciona con el uso y la preparación de derivados de pirimidina, que poseen actividad inhibidora del ciclo celular para producir un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente.

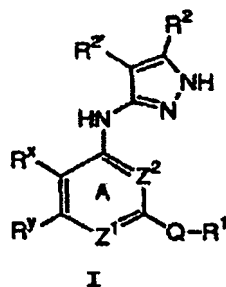
WO 00/21955 revela el uso y la preparación de derivados de quinazolina, que producen un efecto reductor de la permeabilidad vascular y/o angiogénica en animales de sangre caliente.

WO 01/60816 relata el uso y la preparación de compuestos que inhiben la actividad de la quinasa en un mamífero y que pueden ser utilizados en el tratamiento de enfermedades mediadas por quinasa o de los síntomas de la enfermedad.

Existe una necesidad continuada para encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. Las proteínas quinasas Aurora-2 y GSK-3 son objetivos especialmente atractivos para el descubrimiento de nuevas terapias debido a su importante papel en el cáncer y la diabetes, respectivamente.

45 Descripción de la invención

Se ha encontrado ahora que los compuestos de esta invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos son efectivos como inhibidores de la proteína quinasa, particularmente como inhibidores de Aurora-2. Estos compuestos están comprendidos en la fórmula general I; y s definen en forma más restrictiva en las reivindicaciones:



65 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

ES 2 265 452 T3

- R^x y R^y se seleccionan independientemente entre T-R³ o L-Z-R³, o R^x y R^y se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 5-7 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y está sustituido independientemente por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R^x y R^y se sustituye independientemente por R⁴,
- Q se selecciona de -N(R⁴)-, -O-, -S-, -C(R⁶)₂-, 1,2-ciclopropanodiilo, 1,2-ciclobutanodiilo, o 1,3-ciclobutanodiilo;
- R¹ es T-(Anillo D);
- Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de -10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, dicho heteroarilo o anillo heterociclilo tiene de 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por -R⁴;
- T es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno C₁₋₄, en donde cuando Q es -C(R⁶)₂-, una unidad de metileno de dicha cadena de alquilideno C₁₋₄ es opcionalmente reemplazada por -O-, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, o -NHCO₂-;
- Z es una cadena de alquilideno C₁₋₄;
- L es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- R² y R^{2'} se seleccionan independientemente entre -R, -T-W-R⁶, o R² y R^{2'} se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo fusionado, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene de 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R² y R^{2'} está sustituido independientemente por halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, o -V-R⁶, y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R² y R^{2'} está sustituido independientemente por R⁴;
- R³ se selecciona de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁷)₂; cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos por anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos por anillo; cada R⁴ se selecciona independientemente entre -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂R⁷;
- cada R⁵ se selecciona independientemente entre -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂;
- V es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, o -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, o -CON(R⁶)-; cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros;
- cada R^{6'} se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄, o dos R^{6'} sobre el mismo átomo de carbono se toman juntos para formar un anillo carboxíclico de 3-6 miembros; cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R⁷ sobre el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-8 miembros; y

ES 2 265 452 T3

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

5 Como se lo utiliza aquí, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. La frase “opcionalmente sustituido” se utiliza en forma intercambiable con la frase “sustituido o no sustituido” o con el término “(no) sustituido”. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

10 El término “alifático” como se lo utiliza aquí significa hidrocarburos C₁-C₁₂ de cadena recta, ramificada o cíclica que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación pero que no son aromáticos. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquino, alqueno, alquilo cíclicos o ramificados, lineales sustituidos o no sustituidos, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquilo)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquilo)alqueno. Los términos “alquilo”, “alcoxi”, “hidroxialquilo”, “alcoxialquilo” y “alcoxycarbonilo”, uti-
15 lizado solo o como parte de una fracción mayor que incluye tanto cadenas rectas como ramificadas que contienen de uno a doce átomos de carbono. Los términos “alqueno” y “alquino” utilizados solos o como parte de una fracción mayor incluirán tanto cadenas rectas como ramificadas que contienen de dos a doce átomos de carbono. El término “cicloalquilo” utilizado solo o como parte de una fracción mayor incluirá hidrocarburos cíclicos C₁-C₁₂ que están completamente saturados.

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

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

30 Los términos “carbociclo”, “carbociclilo”, o “carbocíclico” como se los utiliza aquí significan un sistema de anillo alifático que tiene de tres a catorce miembros. Los términos “carbociclo”, “carbociclilo”, o “carbocíclico” ya sea saturados o parcialmente insaturados, también se refieren a anillos que están opcionalmente sustituidos. Los términos “carbociclo”, “carbociclilo”, o “carbocíclico” también incluyen anillos alifáticos que están fusionados a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tales como en un decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de
35 unión está sobre el anillo alifático.

El término “arilo” utilizado solo o como parte de una fracción mayor como en “aralquilo”, “aralcoxi”, o “ariloxialquilo”, se refiere a grupos de anillo aromático que tienen de cinco a catorce miembros, tales como fenilo, bencilo, fenetilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. El término “arilo” se refiere también a anillos que están op-
40 cionalmente sustituidos. El término “arilo” puede ser utilizado en forma intercambiable con el término “anillo arilo”. “Arilo” también incluye sistemas fusionados de anillo aromáticos policíclico en los cuales un anillo aromático se fusiona a uno o más anillos. Los ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También están incluidos dentro del ámbito del término “arilo”, como se lo utiliza aquí, un grupo en el cual un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos no aromático, tales como en un indanilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto
45 de unión está sobre el anillo aromático.

El término “heterociclo”, “heterociclilo”, o “heterocíclico” como se lo utiliza aquí incluye sistemas de anillo no aromático que tienen de cinco a catorce miembros, preferiblemente de cinco a diez, en los cuales uno o más carbonos del anillo, preferiblemente de uno a cuatro, son cada uno reemplazados por un heteroátomo tal como N, O,
50 o S. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-benzimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-benzimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidropirano, 3-tetrahidropirano, 4-tetrahidropirano, [1,3]-dioxalano, [1,3]-ditiolano, [1,3]-dioxano, 2-tetrahidrotiofeno, 3-tetrahidrotiofeno, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazino, 2-piperazino, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo N-sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxano, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolano, benzotio-
55 lanilo, y benzotianilo. También incluidos dentro del alcance del término “heterociclilo” o “heterocíclico”, como se lo utiliza aquí, está un grupo en el cual un anillo que contiene un heteroátomo no aromático está fusionado a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tales como en un indolinilo, cromano, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está sobre el anillo que contiene al heteroátomo no aromático. El término “hetero-
60 ciclo”, “heterociclilo”, o “heterocíclico” ya sea saturado o parcialmente insaturado, también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos.

El término “heteroarilo”, utilizado solo o como parte de una fracción mayor contiene un heteroNH (como en pirro-
65 nen e uno a doce a como en “heteroaralquilo” o “heteroarilalcoxi”, se refiere a grupos de anillo heteroaromático que tienen de cinco a catorce miembros. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen 2-furano, 3-furano, 3-furazano, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 3-

ES 2 265 452 T3

de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de esta invención.

5 Los compuestos de fórmula I o las sales de las mismas, pueden ser formulados dentro de composiciones. En una modalidad preferida, la composición es una composición farmacéutica. En una modalidad, la composición comprende una cantidad del inhibidor de proteína quinasa efectiva para inhibir a una proteína quinasa, particularmente Aurora-2, en una muestra biológica o en un paciente. Los compuestos de esta invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos, que comprenden una cantidad del inhibidor de proteína quinasa efectiva para tratar o prevenir una condición mediada por Aurora-2 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, pueden ser formulados para su administración a un paciente.

15 Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo, para ser usado en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Aurora-2 con un inhibidor de Aurora-2.

El término “enfermedad mediada por Aurora-2” o “condición mediada por Aurora-2”, como se lo utiliza aquí, significa cualquier enfermedad u otra condición nociva en la cual se sabe que Aurora desempeña un papel. Los términos “enfermedad mediada por Aurora-2” o “condición mediada por Aurora-2” también tienen por objeto incluir a aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas por medio del tratamiento con un inhibidor de Aurora-2. Tales condiciones incluyen, sin limitación, cáncer de colon, de seno, de estómago, y de ovario.

25 Otro aspecto de la invención se relaciona con la inhibición de la actividad de Aurora-2 en una muestra biológica, cuyo método comprende poner en contacto a la muestra biológica con el inhibidor de Aurora-2 de fórmula I, o una composición del mismo.

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

30 Otro aspecto de esta invención se relaciona con compuestos de fórmula I o con una composición farmacéutica del mismo, para ser usado en el tratamiento o en la prevención de una enfermedad mediada por GSK-3 con un inhibidor de GSK-3.

35 Los términos “enfermedad mediada por GSK-3” o “condición mediada por GSK-3”, como se los utiliza aquí, incluyen a cualquier enfermedad u otra condición nociva o estado en el cual se sabe que GSK-3 juega un papel. Tales enfermedades o condiciones incluyen, sin limitación, diabetes, a la enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad de Huntington, la Enfermedad de Parkinson, a la demencia asociada con el SIDA, a la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), a la esclerosis múltiple (MS), la esquizofrenia, la hipertrofia del cardiomiocito, reperfusión/isquemia, y alopecia.

40 Un aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o con una composición farmacéutica del mismo, para ser usado en el reforzamiento de la síntesis de glicógeno y/o en la disminución de los niveles en sangre de glucosa en un paciente. Este aspecto es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la producción de la proteína Tau hiperfosforilada, que es útil en la claudicación o en el retraso en el progreso de la enfermedad de Alzheimer. Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la fosforilación de la β -catenina, que es útil para el tratamiento de la esquizofrenia.

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

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

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

55 Los términos “enfermedad mediada por CDK-2” o “condición mediada por CDK-2”, como se los utiliza aquí, incluyen a cualquier enfermedad u otra condición nociva o estado en el cual se sabe que CDK-2 juega un papel. Los términos “enfermedad mediada por CDK-2” o “condición mediada por CDK-2”, también incluyen a aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas por medio del tratamiento con un inhibidor de CDK-2. Tales condiciones incluyen, sin limitación, cáncer, enfermedad de Alzheimer, restenosis, angiogénesis, glomérulo nefritis, citomegalovirus, VIH, herpes, soriasis, aterosclerosis, alopecia, y enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide. Ver, Fischer, P.M. y Lane, D.P., *Current Medicinal Chemistry*, **7**, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. y Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, **9**, 1849 (2000); Fry, D.W. y Garrett, M.D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, **2**, 40-59 (2000).

65 Otro aspecto de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o con una composición que contiene a dicho compuesto para ser usado en la inhibición de la actividad de CDK-2 en una muestra biológica o en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o con una composición farmacéutica del mismo, para ser usado en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por ERK-2 con un inhibidor de ERK-2.

5 Los términos “enfermedad mediada por ERK-2” o “condición mediada por ERK-2”, como se los utiliza aquí, incluyen a cualquier enfermedad u otra condición nociva o estado en el cual se sabe que ERK-2 juega un papel. Los términos “enfermedad mediada por ERK-2” o “condición mediada por ERK-2”, también incluyen a aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas por medio del tratamiento con un inhibidor de ERK-2. Tales condiciones incluyen, sin limitación, cáncer, ataque súbito, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular que incluye cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis cística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, restenosis, 10 soriasis, desordenes alérgicos que incluyen asma, inflamación, desordenes neurológicos, y enfermedades relacionadas con hormonas. El término “cáncer” incluye, pero no se limita a los siguientes cánceres: de seno, ovario, cerviz, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, cáncer de la vejiga, cáncer de hígado y de los pasajes biliares, cáncer de riñón, desordenes mieloides, desordenes linfoides, de Hodgkin, de células capilares, de la cavidad bucal y de faringe (oral), de labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colorectal, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, y leucemia. Se ha descrito a la proteína quinasa ERK-2 y su implicación en diferentes enfermedades [Bokemeyer y colaboradores 1996, *Kidney Int.*, **49**, 1187; Anderson y colaboradores, 1990, *Nature* **343**, 651; Crews y colaboradores, 1992, *Science* **258**, 478; BJORBAEK y colaboradores, 1995, *J. Biol. Chem.* **270**, 18848; Rouse y colaboradores, 1994, *Cell* **78**, 1027; Raingeaud y colaboradores, 1996, *Mol. Cell Biol.* **16**, 1247; Raingeaud y colaboradores 1996; Chen y colaboradores, 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos de América* **90**, 10952; Oliver y colaboradores, 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **210**, 162; Moodie y colaboradores, 1993, *Science* **260**, 1658; Frey y Mulder, 1997, *Cancer Res.* **57**, 628; Sivaraman y colaboradores, 1997, *J Clin. Invest.* **99**, 1478; Whelchel y colaboradores, 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **16**, 589].

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

30 Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o con una composición farmacéutica que contiene a dicho compuesto, para ser usada en el tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas por AKT con un inhibidor de AKT.

35 Los términos “enfermedad mediada por AKT” o “condición mediada por AKT”, como se los utiliza aquí, incluyen a cualquier enfermedad u otra condición nociva o estado en el cual se sabe que AKT juega un papel. Los términos “enfermedad mediada por AKT” o “condición mediada por AKT”, también incluyen a aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas por medio del tratamiento con un inhibidor de AKT. Las enfermedades o condiciones mediadas por AKT incluyen, pero no se limitan a, desordenes proliferativos, cáncer, y desordenes neurodegenerativos. 40 Se ha descrito la asociación de AKT, también conocida como proteína quinasa B, con diferentes enfermedades [Khawaja, A., *Nature*, páginas 33-34, 1990; Zang, Q. Y., y colaboradores, *Oncogene*, **19** 2000; Kazuhiko, N., y colaboradores, *The Journal of Neuroscience*, **20** 2000].

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

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o con una composición farmacéutica del mismo, para ser usado en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Src con un inhibidor de Src.

50 El término “enfermedad medida por Src” o “condición mediada por Src”, como se lo utiliza aquí, significa cualquier enfermedad u otra condición nociva en la cual se sabe que Src desempeña un papel. Los términos “enfermedad mediada por Src” o “condición medida por Src” también tienen por objeto incluir a aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas por medio del tratamiento con un inhibidor de Src. Tales condiciones incluyen, sin limitación, hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, cáncer, tratamiento sintomático de metástasis de hueso, y la enfermedad de Páger. Se ha descrito a la proteína quinasa Src, y su implicación en diferentes enfermedades [Soriano, *Cell*, **69**, 551 (1992); Soriano y colaboradores, *Cell*, **64**, 693 (1991); Takayanagi, *J. Clin. Invest.*, **104**, 137 (1999); Boschelli, *Drugs of the Future* 2000, **25**(7), 717, (2000); Talamonti, *J. Clin. Invest.*, **91**, 53 (1993); Lutz, *Biochem. Biophys. Res.* **243**, 503 (1998); Rosen, *J. Biol. Chem.*, **261**, 13754 (1986); Bolen, *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos de América*, **84**, 2251 (1987); Masaki, *Hepatology*, **27**, 1257 (1998); Biscardi, *Adv. Cancer Res.*, **76**, 61 (1999); Lynch, *Leukemia*, **7**, 1416 (1993); Wiener, *Clin. Cancer Res.*, **5**, 2164 (1999); Staley, *Cell Growth Diff.*, **8**, 269 (1997)].

Otro aspecto de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o con una composición que contiene a dicho compuesto, para ser usado en la inhibición de la actividad de Src en una muestra biológica o en un paciente.

65 Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o con una composición farmacéutica del mismo, para ser usado en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Lck con un inhibidor de Lck.

ES 2 265 452 T3

Los términos “enfermedad medida por Lck” o “condición mediada por Lck”, como se los utiliza aquí, significan cualquier estado de enfermedad u otra condición nociva en la cual se sabe que Lck desempeña un papel. Los términos “enfermedad mediada por Lck” o “condición medida por Lck” también tienen por objeto incluir a aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas por medio del tratamiento con un inhibidor de Lck. Las enfermedades o condiciones incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes tales como el rechazo de trasplantes, alergias, artritis reumatoide, y leucemia. Se ha descrito la asociación de Lck con diferentes enfermedades [Molina y colaboradores, *Nature*, **357**, 161 (1992)].

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

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

El término “paciente” incluye tanto a sujetos humanos como veterinarios.

El término “muestra biológica”, como se lo utiliza aquí, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; preparaciones de una enzima adecuada para un ensayo *in vitro*; material de biopsia obtenido a partir de un mamífero o de extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lagrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

Una cantidad efectiva para inhibir a la proteína quinasa, por ejemplo, Aurora-2 y GSK-3, es una cantidad que causa una inhibición medible de la actividad de la quinasa cuando se compara con la actividad de la enzima en ausencia de un inhibidor. Cualquier método puede ser utilizado para determinar la inhibición, tal como, por ejemplo, los Biological Testing Examples descritos más adelante.

Los portadores farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en estas composiciones farmacéuticas son generalmente conocidos en el estado del arte. Ellos incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicérido de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato ácido de disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias con base en celulosa, polietilén glicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilén glicol y lanolina.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar oralmente, parenteralmente, por medio de un nebulizador para inhalación, en forma tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término “parenteral” como se lo utiliza aquí incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional, e intracraneal, e intracranial, o por técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran en forma oral, intraperitoneal, o intravenosa.

Las formas estériles inyectables de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden ser formuladas de acuerdo a técnicas conocidas en el arte, utilizando agentes dispersantes o de humectación adecuados, y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución inyectable estéril o una suspensión en un diluyente o solvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y los solventes aceptables que pueden ser empleados están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles, como medios solventes o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oléico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de castor, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones en aceite pueden contener también un alcohol diluyente o dispersante de cadena larga, tal como la carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que son comúnmente utilizados en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluidas emulsiones y suspensiones. Otros tensoactivos comúnmente utilizados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsificantes o reforzadores de biodisponibilidad que son comúnmente utilizados en la fabricación de sólidos, líquidos, u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, pueden ser utilizados también para los propósitos de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas en forma oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a, cápsulas, tabletas, suspensiones acuosas o soluciones. En el caso de tabletas para uso oral, los portadores comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, se combina el ingrediente activo con agentes de emulsificación y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir también ciertos agentes endulzantes, saborizantes o colorantes.

ES 2 265 452 T3

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en la forma de supositorios para administración rectal. Estas se pueden preparar mezclando al agente con un excipiente no irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal, y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar la droga. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilén glicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar en forma tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles para la aplicación tópica, incluidas las enfermedades de los ojos, la piel, o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar en una formulación para un supositorio rectal (ver más arriba) o en una formulación adecuada para un enema. También se pueden utilizar parches transdérmicos tópicos.

Para aplicaciones tópicas, se pueden formular las composiciones farmacéuticas en un ungüento adecuado que contenga al componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilén glicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsificante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o en una crema adecuada que contengan a los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, sorbitán monoestearato, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, cetearil alcohol, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en suero fisiológico estéril isotónico con pH ajustado, o, preferiblemente, como soluciones en suero fisiológico estéril isotónico con pH ajustado, ya sea con o sin un preservante tal como el cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento tal como la vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar por medio de un aerosol nasal o por inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo a técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica, y se pueden preparar como soluciones en suero fisiológico, empleando alcohol bencílico u otros preservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, hidrocarburos fluorados, y/o otros agentes convencionales de solubilización o de dispersión.

Además de los compuestos de esta invención, también se pueden emplear las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención, en composiciones para tratar o prevenir las enfermedades o desórdenes identificados anteriormente.

Una "sal farmacéuticamente aceptables" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de esta invención que, por administración a un receptor, es capaz de proveer, ya sea en forma directa o indirecta, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibidor o residuo del mismo. Las sales particularmente favorables son aquellas que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención, cuando se administran tales compuestos a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado forma oral sea más rápidamente absorbido en la sangre) o que mejoren el suministro del compuesto original a un compartimiento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con relación a la especie de origen.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, sin limitación, las siguientes sales de los compuestos presentes: sales metálicas.

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

Las sales derivadas de las bases apropiadas incluyen metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), metales alcalino térreos (por ejemplo, magnesio), sales de amonio y N^+ (alquilo C_{1-4}). Esta invención también visualiza la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico, de los compuestos revelados aquí. Los productos solubles o dispersables en agua o en aceite, se del obtener por medio de tal cuaternización.

La cantidad de inhibidor de proteína quinasa que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma única de dosificación, variarán dependiendo del paciente tratado y del modo particular de administración.

ES 2 265 452 T3

Preferiblemente, las composiciones se deben formular para que se pueden administrar dosis entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que reciba estas composiciones.

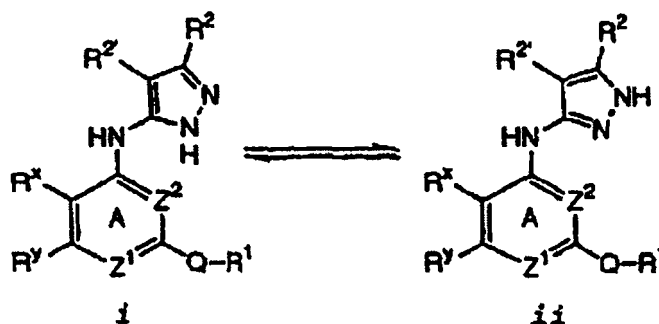
Se debe entender también que el régimen específico de dosificación y de tratamiento para cualquier paciente particular, dependerá de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de drogas, y del juicio del médico tratante y de la severidad de la enfermedad particular se está siendo tratada. La cantidad del inhibidor dependerá también del compuesto particular en la composición.

Dependiendo de la condición particular mediada por la proteína quinasa que va a ser tratada o prevenida, se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales, que son normalmente administrados para tratar o prevenir esa condición, junto con los inhibidores de esta invención. Por ejemplo, en el tratamiento de cáncer se pueden combinar otros agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos, con los compuestos presentes para tratar el cáncer. Estos agentes incluyen, sin limitación, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecano, taxol, interferones y derivados del platino.

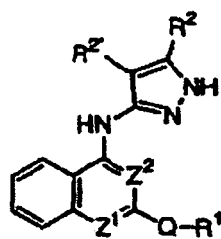
Otros ejemplos de agentes con los cuales los inhibidores de esta invención se pueden combinar incluyen, sin limitación, agentes para el tratamiento de la diabetes tales como insulina o análogos de la insulina, en forma inyectable o para inhalación, glitazonas, inhibidores de la alfa glucosidasa, biguanidas, sensibilizadores de insulina, y sulfonil ureas; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes e inmunomodulares e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, mofetil micofenolato, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como los inhibidores de la acetilcolinesterasa, los inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de canales iónicos, riluzol, y agentes contra el Parkinson; agentes para tratar una enfermedad cardiovascular tal como los bloqueadores beta, los inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de canales de calcio, y estatinas; agentes para tratar enfermedades del hígado tales como los corticosteroides, colestiramina, interferones, y agentes antivirales; agentes para tratar desórdenes sanguíneos tales como corticosteroides, agentes contra la leucemia, y factores de crecimiento; y agentes para tratar desórdenes de inmunodeficiencia tales como la gama globulina.

Éstos agentes adicionales se pueden administrar en forma separada de la composición que contiene al inhibidor de la proteína quinasa, como parte de un régimen de dosis múltiples. Alternativamente, estos agentes pueden ser parte de una forma única de dosificación, mezclada junto con el inhibidor de la proteína quinasa de esta invención en una composición única.

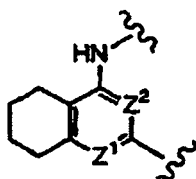
Los compuestos esta invención pueden existir en formas tautoméricas alternativas, como en los tautómeros *i* e *ii* mostrados más adelante. A menos que se indique otra cosa, la representación de cualquiera de los tautómeros es un medio para incluir al otro.



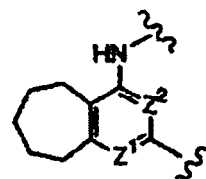
R^x y R^y se pueden tomar juntos para formar un anillo fusionado, proveyendo un sistema de anillo bicíclico que contiene al Anillo A. Los anillos R^x/R^y preferidos incluyen a un anillo insaturado o parcialmente insaturado de 5, 6 ó 7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos, en donde dicho anillo R^x/R^y está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sistemas bicíclicos que contiene al Anillo A se muestran más adelante por medio de los compuestos desde I-A hasta I-BB, en donde Z^1 es nitrógeno o $C(R^8)$ y Z^2 es nitrógeno o $C(H)$.



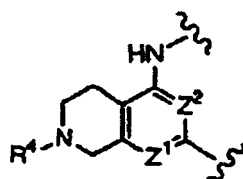
I-A



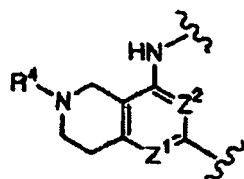
I-B



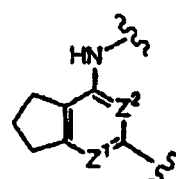
I-C



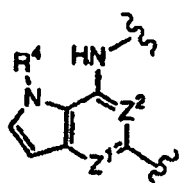
I-D



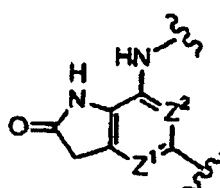
I-E



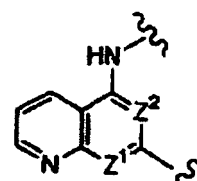
I-F



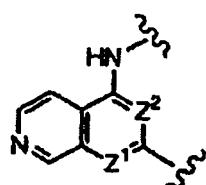
I-G



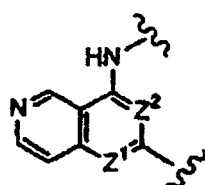
I-H



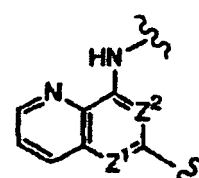
I-I



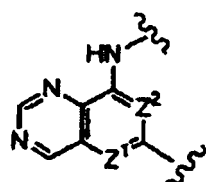
I-J



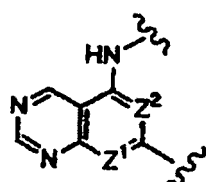
I-K



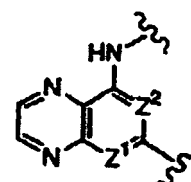
I-L



I-M

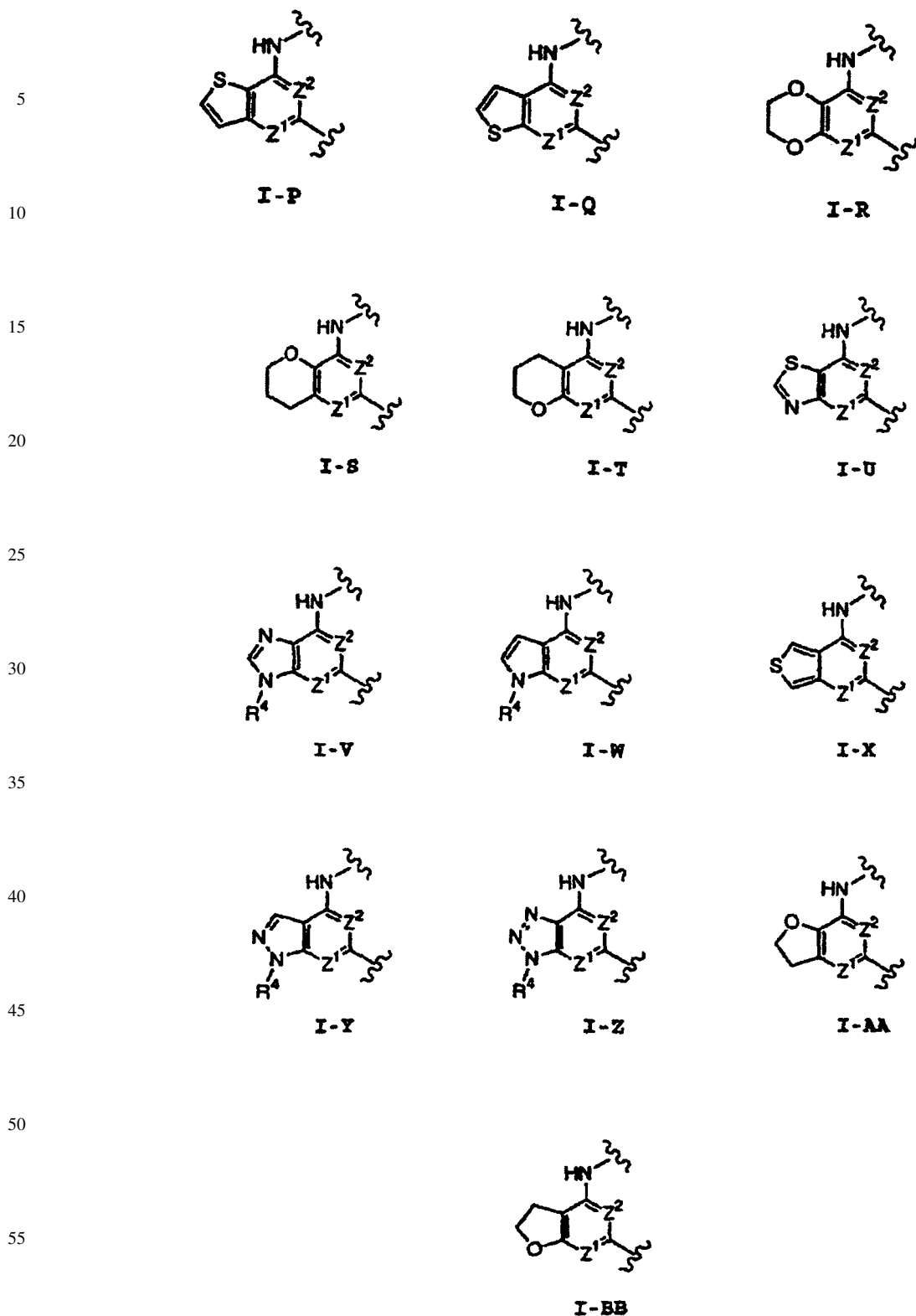


I-N



I-O

65



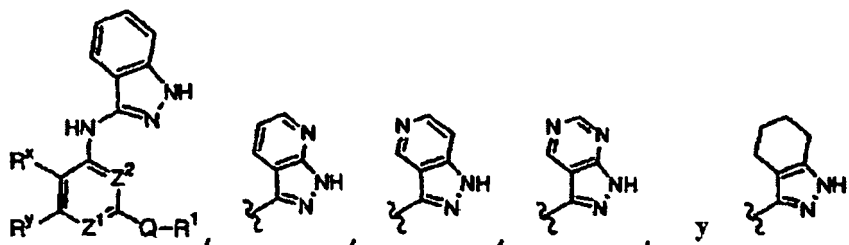
Los sistemas bicíclicos preferidos de Anillo A incluyen I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-I, I-J, I-K, I-P, I-Q, I-V; y I-U, más preferiblemente I-A, I-B, I-D, I-E, I-J, I-P, y I-V, y lo más preferible I-A, I-B, I-D, I-E y I-J.

65 En el sistema monocíclico del Anillo A, los grupos R^x preferidos, cuando están presentes, incluyen hidrógeno, un grupo alquil- o dialquilamino, acetamido, o alifático C_{1-4} tal como metilo, etilo, ciclopropilo, o isopropilo. Los grupos R^y preferidos, cuando están presentes, incluyen $T-R^3$ o $L-Z-R^3$ en donde T es un enlace de valencia o un metileno, L es $-O-$, $-S-$, $-C(R^6)_2O-$, $-CO-$ o $-N(R^4)-$, y R^3 es $-R$, $-N(R^4)_2$, o $-OR$. Los grupos R^y preferidos incluyen anillos

heterocíclicos o heteroarilos de 5-6 miembros, tales como 2-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, o piperazinilo; alifáticos C₁₋₆, tal como metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, o t-butilo; alcoxialquilamino tal como metoxietilamino; alcoxialquilo tal como metoximetilo o metoxietilo; alquilo- o dialquilamino tal como etilamino o dimetilamino; alquilo- o dialquiloaminoalcoxi tal como dimetilaminopropiloxi; acetamido; y opcionalmente fenilo sustituido tal como fenilo o fenilo halosustituido.

En el sistema bicíclico de Anillo A, el anillo formado cuando R^x y R^y se toman juntos, pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes adecuados incluyen -R, halo, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂, en donde R y R⁴ son como se definió anteriormente. Los sustituyentes preferidos del anillo R^x/R^y incluyen -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ en donde R es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

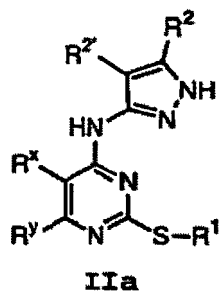
R² y R^{2'} pueden tomarse juntos para formar un anillo fusionado, proveyendo así un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirazol. Los anillos fusionados preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y a un anillo carbocíclico parcialmente insaturado de 6 miembros, en donde dicho anillo fusionado está opcionalmente sustituido. Estos están ejemplificados en los siguientes compuestos de fórmula I que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:



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

Cuando el sistema de anillo pirazol es monocíclico, Los grupos R² preferidos incluyen hidrógeno, alifático C₁₋₄, alcocarbonilo, fenilo (no)sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilaminocarbonilo, y (N-heterocíclico)carbonilo. Los ejemplos de tales sustituyentes R² preferidos incluyen metilo, ciclopropilo, etilo, isopropilo, propilo, t-butilo, ciclopentilo, fenilo, CO₂H, CO₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₂Fenilo, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CONHCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH=CH₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂Fenilo, CONH(ciclohexilo), CON(Et)₂, CON(CH₃)CH₂Fenilo, CONH(n-C₃H₇), CON(Et)CH₂CH₂CH₃, CONHCH₂CH(CH₃)₂, CON(n-C₃H₇)₂, CO(3-metoximetilpirrolidin-1-ilo), CONH(3-tolilo), CONH(4-tolilo), CONHCH₃, CO(morfolin-1-ilo), CO(4-metilpiperazin-1-ilo), CONHCH₂CH₂OH, CONH₂, y CO(piperidin-1-ilo). Un grupo R² preferido es hidrógeno.

Una modalidad que es particularmente útil para tratar enfermedades medidas por Aurora-2 se relaciona con compuestos de fórmula IIa:



ES 2 265 452 T3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 R^x y R^y se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 5-7 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y está sustituido independientemente por oxo, T- R^3 , o L-Z- R^3 , y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R^x y R^y se sustituye independientemente por R^4 ,

10 R^1 es T-(Anillo D);

15 Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, dicho heteroarilo o anillo heterociclilo tiene de 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por oxo, T- R^5 , o V-Z- R^5 , y cada nitrógeno sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por $-R^4$;

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

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

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

25 R^2 y $R^{2'}$ se seleccionan independientemente entre -R, -T-W- R^6 , o R^2 y $R^{2'}$ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo fusionado, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene de 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ está sustituido independientemente por halo, oxo, -CN, -NO₂, - R^7 , o -V- R^6 , y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ está sustituido independientemente por R^4 ;

30 R^3 se selecciona de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R^4)₂, -CON(R^7)₂, -SO₂N(R^7)₂, -OC(=O)R, -N(R^7)COR, -N(R^7)CO₂ (alifático C_{1-6}), -N(R^4)N(R^4)₂, -C=NN(R^4)₂, -C=N-OR, -N(R^7)CON(R^7)₂, -N(R^7)SO₂N(R^7)₂, -N(R^4)SO₂R, o -OC(=O)N(R^7)₂; cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos por anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos por anillo; cada R^4 se selecciona independientemente entre - R^7 , -COR⁷, -CO₂ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), -CON(R_7)₂, o -SO₂R⁷;

40 cada R^5 se selecciona independientemente entre -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R^4)₂, -CON(R^4)₂, -SO₂N(R^4)₂, -OC(=O)R, -N(R^4)COR, -N(R^4)CO₂ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), -N(R^4)N(R^4)₂, -C=NN(R^4)₂, -C=N-OR, -N(R^4)CON(R^4)₂, -N(R^4)SO₂N(R^4)₂, -N(R^4)SO₂R, o -OC(=O)N(R^4)₂;

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

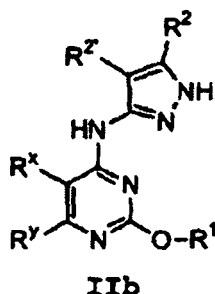
50 W es -C(R^6)₂O-, -C(R^6)₂S-, -C(R^6)₂SO-, -C(R^6)₂SO₂-, -C(R^6)₂SO₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)-, -CO-, -CO₂-, -C(R^6)OC(O)-, -C(R^6)OC(O)N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)CO-, -C(R^6)₂N(R^6)C(O)O-, -C(R^6)=NN(R^6)-, -C(R^6)=N-O-, -C(R^6)₂N(R^6)N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)SO₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)CON(R^6)-, o -CON(R^6)-;

55 cada R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^6 sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros; y

60 cada R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos R^7 sobre el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-8 miembros.

65

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^x y R^y se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 5-7 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y está sustituido independientemente por oxo, T- R^3 , o L-Z- R^3 , y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R^x y R^y se sustituye independientemente por R^4 ,

R^1 es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de anillo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, dicho heteroarilo o anillo heterociclilo tiene de 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por oxo, T- R^5 , o V-Z- R^5 , y cada nitrógeno sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por $-R^4$;

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

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

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

R^2 y R^2 se seleccionan independientemente entre -R, -T-W- R^6 , o R^2 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo fusionado, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene de 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R^2 y R^2 está sustituido independientemente por halo, oxo, -CN, -NO₂, - R^7 , o -V- R^6 , y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R^2 y R^2 está sustituido independientemente por R^4 ;

R^3 se selecciona de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R^4)₂, -CON(R^7)₂, -SO₂N(R^7)₂, -OC(=O)R, -N(R^7)COR, -N(R^7)CO₂ (alifático C_{1-6}), -N(R^4)N(R^4)₂, -C=NN(R^4)₂, -C=N-OR, -N(R^7)CON(R^7)₂, -N(R^7)SO₂N(R^7)₂, -N(R^4)SO₂R, o -OC(=O)N(R^7)₂;

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos por anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos por anillo; cada R^4 se selecciona independientemente entre - R^7 , -COR⁷, -CO₂ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), -CON(R^7)₂, o -SO₂R⁷;

cada R^5 se selecciona independientemente entre -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R^4)₂, -CON(R^4)₂, -SO₂N(R^4)₂, -OC(=O)R, -N(R^4)COR, -N(R^4)CO₂ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), -N(R^4)N(R^4)₂, -C=NN(R^4)₂, -C=N-OR, -N(R^4)CON(R^4)₂, -N(R^4)SO₂N(R^4)₂, -N(R^4)SO₂R, o -OC(=O)N(R^4)₂;

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

ES 2 265 452 T3

W es $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, o $-\text{CON}(\text{R}^6)-$;

5 cada R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^6 sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros; y

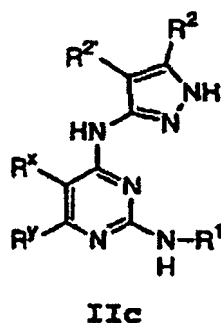
10 cada R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos R^7 sobre el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-8 miembros.

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

15

20

25



30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

35 R^x y R^y se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 5-7 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y está sustituido independientemente por oxo, $\text{T}-\text{R}^3$, o $\text{V}-\text{Z}-\text{R}^3$, y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R^x y R^y se sustituye independientemente por R^4 ,

40 R^1 es $\text{T}-(\text{Anillo D})$;

45 Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterocíclico o carbocíclico, dicho heteroarilo o anillo heterocíclico tiene de 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por oxo, $\text{T}-\text{R}^5$, o $\text{V}-\text{Z}-\text{R}^5$, y cada nitrógeno sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por $-\text{R}^4$;

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

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

55 L es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, o $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;

60 R^2 y $\text{R}^{2'}$ se seleccionan independientemente entre $-\text{R}$, $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$, o R^2 y $\text{R}^{2'}$ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo fusionado, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene de 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R^2 y $\text{R}^{2'}$ está sustituido independientemente por halo, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^7$, o $-\text{V}-\text{R}^6$, y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R^2 y $\text{R}^{2'}$ está sustituido independientemente por R^4 ;

65 R^3 se selecciona de $-\text{R}$, $-\text{halo}$, $-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{COCH}_2\text{COR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2$ (alifático C_{1-6}), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, o $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$;

ES 2 265 452 T3

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos por anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos por anillo; cada R⁴ se selecciona independientemente entre -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂R⁷;

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

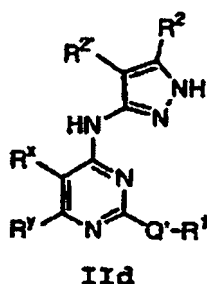
es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-,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

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

cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros; y

cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R⁷ sobre el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-8 miembros.

Otra modalidad, que no es un aspecto de esta invención, que es particularmente útil para el tratamiento de enfermedades mediadas por Aurora-2 se relaciona con compuestos de fórmula IId:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Q' se selecciona entre -C(R⁶)₂-, 1,2-ciclopropanodiilo, o 1,2-ciclobutanodiilo, o 1,3-ciclobutanodiilo;

R^x y R^y se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 5-7 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y está sustituido independientemente por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R^x y R^y se sustituye independientemente por R⁴,

R¹ es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, dicho heteroarilo o anillo heterociclilo tiene de 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por oxo, T-R³, o V-Z-R³, y cada nitrógeno sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por -R⁴;

T es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno C₁₋₄, en donde cuando Q' es -C(R⁶)₂-, una unidad de metileno de dicha cadena de alquilideno C₁₋₄ es opcionalmente reemplazada por -O-, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, o -NHCO₂-;

ES 2 265 452 T3

Z es una cadena de alquilideno C₁₋₄;

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

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

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

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos por anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos por anillo; cada R⁴ se selecciona independientemente entre -R⁷-, -COR⁷-, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂-, o -SO₂R⁷;

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

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

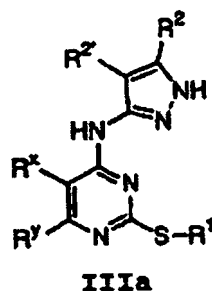
W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, o -CON(R⁶)-;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros;

cada R^{6'} se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄, o dos R^{6'} sobre el mismo átomo de carbono se toman juntos para formar un anillo carboxílico de 3-6 miembros; y

cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R⁷ sobre el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-8 miembros.

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



ES 2 265 452 T3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^x y R^y se seleccionan independientemente entre T- R^3 , o L-Z- R^3 ;

5 R^1 es T-(Anillo D);

10 Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, dicho heteroarilo o anillo heterociclilo tiene de 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por oxo, T- R^5 , o V-Z- R^5 , y cada nitrógeno sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por - R^4 ;

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

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

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

20 R^2 y $R^{2'}$ se seleccionan independientemente entre -R-, -T-W- R^6 , o R^2 y $R^{2'}$ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo fusionado, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene de 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ está sustituido independientemente por halo, oxo, -CN-, -NO₂-, - R^7 , o -V- R^6 , y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ está sustituido independientemente por R^4 ;

30 R^3 se selecciona de -R-, -halo-, -OR-, -C(=O)R-, -CO₂R-, -COCOR-, -COCH₂COR-, -NO₂-, -CN-, -S(O)R-, -S(O)₂R-, -SR-, -N(R^4)₂-, -CON(R^7)₂-, -SO₂N(R^7)₂-, -OC(=O)R-, -N(R^7)COR-, -N(R^7)CO₂ (alifático C_{1-6}), -N(R^4)N(R^4)₂-, -C=NN(R^4)₂-, -C=N-OR-, -N(R^7)CON(R^7)₂-, -N(R^7)SO₂N(R^7)₂-, -N(R^4)SO₂R-, o -OC(=O)N(R^7)₂;

35 cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos por anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos por anillo; cada R^4 se selecciona independientemente entre - R^7 -, -COR⁷-, -CO₂ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), -CON(R^7)₂-, o -SO₂R⁷;

40 cada R^5 se selecciona independientemente entre -R-, halo-, -OR-, -C(=O)R-, -CO₂R-, -COCOR-, -NO₂-, -CN-, -S(O)R-, -SO₂R-, -SR-, -N(R^4)₂-, -CON(R^4)₂-, -SO₂N(R^4)₂-, -OC(=O)R-, -N(R^4)COR-, -N(R^4)CO₂ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), -N(R^4)N(R^4)₂-, -C=NN(R^4)₂-, -C=N-OR-, -N(R^4)CON(R^4)₂-, -N(R^4)SO₂N(R^4)₂-, -N(R^4)SO₂R-, o -OC(=O)N(R^4)₂;

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

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

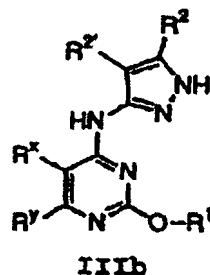
55 cada R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^6 sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros; y

60 cada R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos R^7 sobre el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-8 miembros.

65

ES 2 265 452 T3

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^x y R^y se seleccionan independientemente entre T-R³, o L-Z-R³;

R¹ es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, dicho heteroarilo o anillo heterociclilo tiene de 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por -R⁴;

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

Z es una cadena de alquilideno C₁₋₄;

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

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

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

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos por anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos por anillo; cada R⁴ se selecciona independientemente entre -R⁷-, -COR⁷-, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂-, o -SO₂R⁷;

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

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

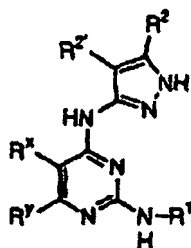
W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, o -CON(R⁶)-;

ES 2 265 452 T3

cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros; y

5 cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R⁷ sobre el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-8 miembros.

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



IIIc

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

25 R^x se seleccionan independientemente entre T-R³, o L-Z-R³;

R^y se seleccionan independientemente entre T-R⁸ o L-Z-R³, en donde R⁸ se escoge dentro de un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁷)₂;

35 R¹ es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, dicho heteroarilo o anillo heterociclilo tiene de 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por -R⁴;

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

45 Z es una cadena de alquilideno C₁₋₄;

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

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

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

65 cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos por anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos por anillo; cada R⁴ se selecciona independientemente entre -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂R⁷;

ES 2 265 452 T3

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

5

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

10

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

15

cada R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R^6 sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros; y

20

cada R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R^7 sobre el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-8 miembros.

Los grupos R^x preferidos de fórmula IIIc incluyen hidrógeno, alquil o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C₁₋₄ tal como metilo, etilo, ciclopropilo, o isopropilo.

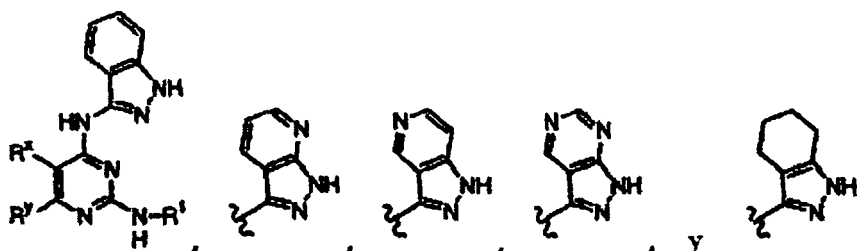
25

Los grupos preferidos R^y de fórmula IIIc incluyen T-R⁸ o L-Z-R³ en donde T es un enlace de valencia o un metileno, L es -O-, -S-, o -N(R⁴)-, -C(R⁶)₂O-, -CO- y R³ es -R, -N(R⁴)₂, u -OR, y R⁸ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterocíclico que tiene 5-10 átomos en el anillo, -N(R⁴)₂, o -OR. Los ejemplos de los grupos R^y preferidos incluyen 2-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alcoxilalquilamino tal como metoxietilamino, alcoxilalquilo tal como metoximetilo o metoxietilo, alquilo- o dialquilamino tal como etilamino o dimetilamino, alquilo- o dialquiloaminoalcoxi tal como dimetilaminopropiloxi, acetamido, fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo o fenilo halosustituido.

30

Los grupos R^2 y $R^{2'}$ de fórmula IIIc se pueden tomar juntos para formar un anillo fusionado, proveyendo así un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo de pirazol. Los anillos fusionados preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y a un anillo carboxiclo parcialmente insaturado de 6 miembros. Estos están ejemplificados en los siguientes compuestos de fórmula IIIc que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:

40



45

50

Los sustituyentes preferidos sobre el anillo fusionado $R^2/R^{2'}$ de fórmula IIIc incluyen a uno o más de los siguientes: -halo, -N(R⁴)₂, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -NO₂, -O(alquilo C₁₋₄), -CO₂ (alquilo C₁₋₄), -CN, -SO₂ (alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂ (alquilo C₁₋₄), -NHC(O) (alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, y -CO (alquilo C₁₋₄), en donde el (alquilo C₁₋₄) es un grupo alquilo recto, ramificado o cíclico. Preferiblemente, el grupo (alquilo C₁₋₄) es metilo.

55

Cuando el sistema del anillo pirazol de fórmula IIIc es monocíclico, los grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C₁₋₆. Los ejemplos de tales grupos preferidos R^2 incluyen H, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, i-propilo, ciclopentilo, hidroxipropilo, metoxipropilo, y benciloxipropilo. Un grupo $R^{2'}$ preferido es hidrógeno.

60

Cuando el Anillo D de fórmula IIIc es monocíclico, los grupos preferidos del Anillo D incluyen fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo.

65

Cuando el Anillo D de fórmula IIIc es bicíclico, los grupos bicíclicos preferidos del Anillo D incluyen naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, benzimidazolilo, quinolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, 1,8-naftiridinilo e isoquinolinilo.

ES 2 265 452 T3

Sobre el Anillo D de fórmula IIIc, los sustituyentes preferidos T-R⁵ o V-Z-R⁵ incluyen -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, y -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, en donde R se selecciona entre hidrógeno, alifático C₁₋₆, fenilo, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros. Los sustituyentes R⁵ más preferidos incluyen -Cl, -Br, -F, -CN, -CF₃, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂(n-propilo), -NHSO₂(isopropilo), -NHCOEt, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO(ciclopropilo), -NHCO(isobutilo), -NHCOCH₂(morfolin-4-ilo), -NHCOCH₂CH₂(morfolin-4-ilo), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morfolin-4-ilo), -NHCO₂(t-butilo), -NH(alifático C₁₋₄) tal como -NHMe, -N(alifático C₁₋₄)₂ tal como -NMe₂, OH, -O(alifático C₁₋₄) tal como -OMe, alifático C₁₋₄ tal como metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, o t-butilo, y -CO₂(alifático C₁₋₄).

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

- (a) R^x es hidrógeno, alquil o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C₁₋₄;
- (b) R^y es T-R³ o L-Z-R³, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R³ es -R, -N(R⁴)₂, u -OR;
- (c) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia o una unidad de metileno;
- (d) El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo heteroarilo o arilo bicíclico de 8-10 miembros; y
- (e) R² es -R o -T-W-R⁶ y R^{2'} es hidrógeno; o R² y R^{2'} se toman juntos para formar un anillo benzo opcionalmente sustituido.

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

- (a) R^y es T-R³ o L-Z-R³, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R³ se selecciona entre -R, -OR, o -N(R⁴)₂, en donde R se selecciona entre alifático C₁₋₆, o heterocíclico de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros;
- (b) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia;
- (c) El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-6 miembros o un anillo heteroarilo o arilo bicíclico de 8-10 miembros;
- (d) R² es -R y R^{2'} es hidrógeno, en donde R se selecciona entre hidrógeno, alifático C₁₋₆, fenilo, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros; y
- (e) L es -O-, -S-, o -N(R⁴)-

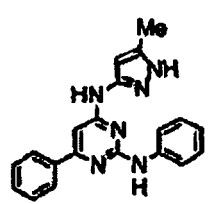
Los compuestos aún más preferidos de fórmula IIIc tienen una o más, y más preferiblemente todas las características seleccionadas del grupo que consiste de:

- (a) R^x es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, isopropilo, metilamino o acetimido;
- (b) R^y se selecciona entre 2-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alcoxialquilamino, alcoxialquilo, alquil o dialquilamino, alquil o dialquilaminoalcoxi, acetamido, fenilo opcionalmente sustituido, metoximetilo;
- (c) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia y el Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, o -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂; y
- (d) R² es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ sustituido o no sustituido, y L es -O-, -S-, o -NH-

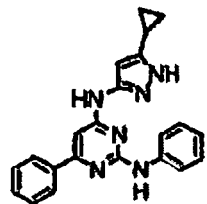
Los compuestos representativos de fórmula IIIc se muestran más abajo en la Tabla 7.

TABLE 7

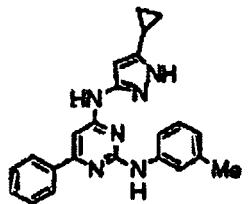
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



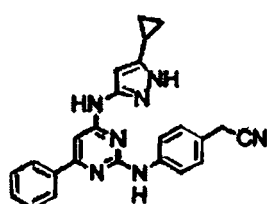
IIIc-1



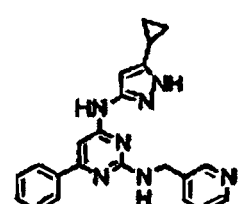
IIIc-2



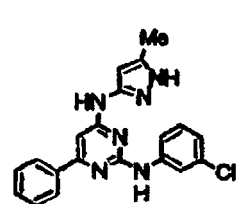
IIIc-3



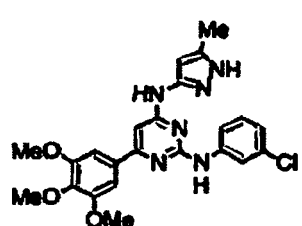
IIIc-4



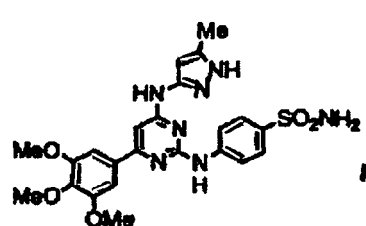
IIIc-5



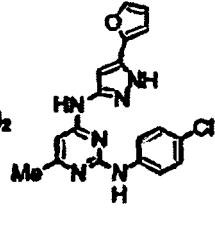
IIIc-6



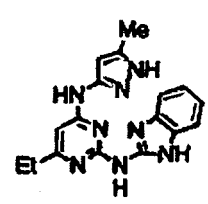
IIIc-7



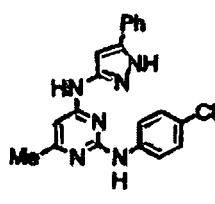
IIIc-8



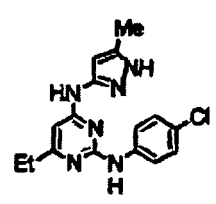
IIIc-9



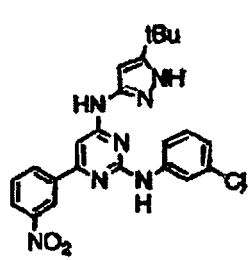
IIIc-10



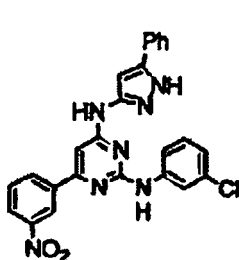
IIIc-11



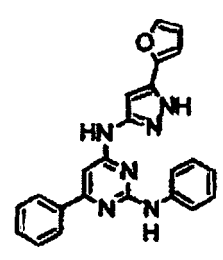
IIIc-12



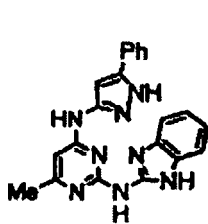
IIIc-13



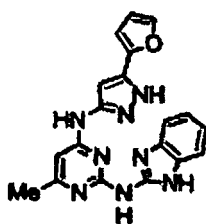
IIIc-14



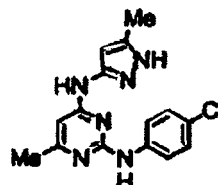
IIIc-15



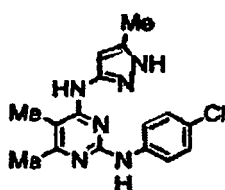
IIIc-16



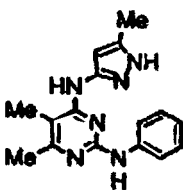
IIIc-17



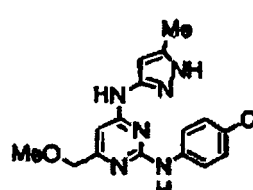
IIIc-18



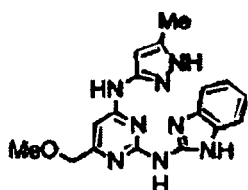
IIIc-19



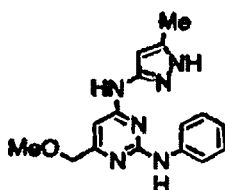
IIIc-20



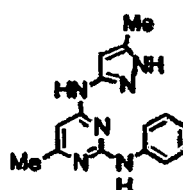
IIIc-21



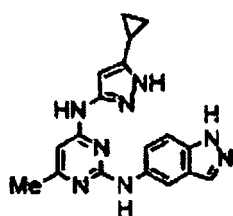
IIIc-22



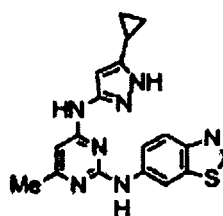
IIIc-23



IIIc-24



IIIc-25



IIIc-26

En otra modalidad, esta invención provee una composición que contiene un compuesto de fórmula IIIc y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IIIc o una composición farmacéutica del mismo, para ser usado en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Aurora-2 con un inhibidor de Aurora-2.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IIIc o con una composición que contiene a dicho compuesto, para ser usado en la inhibición de la actividad de Aurora-2 en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con compuestos de fórmula IIIc o con una composición farmacéutica del mismo, para ser usado en el tratamiento o en la prevención de una enfermedad mediada por GSK-3 con un inhibidor de GSK-3.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IIIc o con una composición farmacéutica del mismo, para ser usado en el reforzamiento de la síntesis de glicógeno y/o en la disminución de los niveles de glucosa en sangre.

ES 2 265 452 T3

Este aspecto es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la producción de la proteína Tau hiperfosforilada, que es útil en la claudicación o en el retraso en el progreso de la enfermedad de Alzheimer. Otro aspecto se relaciona con la inhibición de la fosforilación de la β -catenina, que es útil para el tratamiento de la esquizofrenia.

5

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IIIc o con una composición que contiene a dicho compuesto, para ser usado en la inhibición de la actividad de GSK-3 en un paciente.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto de fórmula IIIc o con una composición farmacéutica del mismo, para ser usado en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Src con un inhibidor de Src.

Otro aspecto de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula IIIc o con una composición que contiene a dicho compuesto, para ser usado en la inhibición de la actividad de Src en un paciente.

15

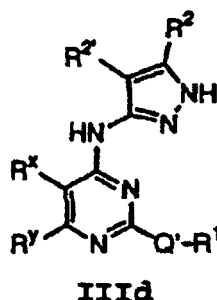
Otro método de relaciona con la inhibición de la actividad de Aurora-2, GSK-3, CDK-2 o Src en una muestra biológica, cuyo método comprende poner en contacto a la muestra biológica con el inhibidor de Aurora-2, GSK-3, CDK-2 o Src de fórmula IIIc, o con una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir a Aurora-2, GSK-3, CDK-2 o Src.

20

Cada uno de los métodos anteriormente mencionados dirigido a la inhibición de Aurora-2, GSK-3, CDK-2 o Src, o al tratamiento de una enfermedad aliviada así, se lleva a cabo preferiblemente con un compuesto preferido de fórmula IIIc, como se describió anteriormente.

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

25



30

35

40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Q' se selecciona entre $-C(R^6)_2-$, 1,2-ciclopropanodiilo, ó 1,2-ciclobutanodiilo, ó 1,3-ciclobutanodiilo;

45

R^x y R^y se seleccionan independientemente entre T-R³, o L-Z-R³;

R¹ es T-(Anillo D);

50

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, dicho heteroarilo o anillo heterociclilo tiene de 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por -R⁴;

55

T es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno C₁₋₄, en donde cuando Q' es $-C(R^6)_2-$, una unidad de metileno de dicha cadena de alquilideno C₁₋₄ es opcionalmente reemplazada por -O-, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, o -NHCO₂-;

60

Z es una cadena de alquilideno C₁₋₄;

L

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

65

R² y R^{2'} se seleccionan independientemente entre -R-, -T-W-R⁶, o R² y R^{2'} se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo fusionado, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene de 0-3

ES 2 265 452 T3

heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R² y R^{2'} está sustituido independientemente por halo, oxo, -CN, =NO₂, -R⁷, o -V-R⁶, y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R² y R^{2'} está sustituido independientemente por R⁴;

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

10 cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos por anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos por anillo; cada R⁴ se selecciona independientemente entre -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂R⁷;

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

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

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

30 cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros;

35 cada R^{6'} se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄, o dos R^{6'} sobre el mismo átomo de carbono se toman juntos para formar un anillo carboxíclico de 3-6 miembros; y

40 cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R⁷ sobre el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-8 miembros.

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



55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

R^x y R^y se seleccionan independientemente entre T=R³ o L-Z-R³ o R^x y R^y se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 5-7 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y está sustituido independientemente por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R^x y R^y se sustituye independientemente por R⁴,

ES 2 265 452 T3

R¹ es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, dicho heteroarilo o anillo heterociclilo tiene de 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por -R⁴;

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

Z es una cadena de alquilideno C₁₋₄;

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

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

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

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos por anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos por anillo; cada R⁴ se selecciona independientemente entre -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂R⁷;

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

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

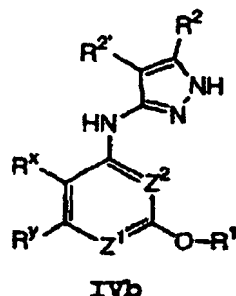
W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, o -CON(R⁶)-;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R⁷ sobre el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-8 miembros; y

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

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

R^x y R^y se seleccionan independientemente entre T-R³ o L-Z-R³ o R^x y R^y se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 5-7 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y está sustituido independientemente por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R^x y R^y se sustituye independientemente por R⁴,

R¹ es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, dicho heteroarilo o anillo heterociclilo tiene de 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por -R⁴;

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

Z es una cadena de alquilideno C₁₋₄;

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

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

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

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos por anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos por anillo; cada R⁴ se selecciona independientemente entre -R⁷-, -COR⁷-, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂-, o -SO₂R⁷;

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

ES 2 265 452 T3

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

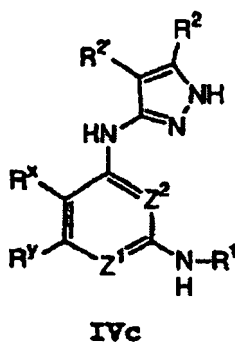
W es -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, o -CON(R⁶)-;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R⁷ sobre el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-8 miembros; y

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

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

R^x y R^y se seleccionan independientemente entre T-R³ o L-Z-R³ o R^x y R^y se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 5-7 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y está sustituido independientemente por oxo, T-R³, o L-Z-R³, y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R^x y R^y se sustituye independientemente por R⁴;

R¹ es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterocíclico o carbocíclico, dicho heteroarilo o anillo heterocíclico tiene de 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por -R⁴;

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

Z es una cadena de alquilideno C₁₋₄;

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

ES 2 265 452 T3

R^2 y $R^{2'}$, se seleccionan independientemente entre -R, -T-W- R^6 , o R^2 y $R^{2'}$ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo fusionado, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene de 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ está sustituido independientemente por halo, oxo, -CN, -NO₂, - R^7 , o -V- R^6 , y cada nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ está sustituido independientemente por R^4 ;

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

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos por anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos por anillo; cada R^4 se selecciona independientemente entre - R^7 , -COR⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R^7)₂, o -SO₂R⁷;

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

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

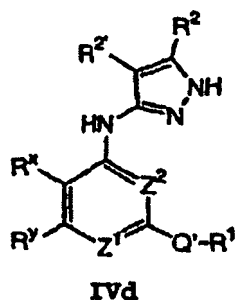
W es -C(R^6)₂O-, -C(R^6)₂S-, -C(R^6)₂SO-, -C(R^6)₂SO₂-, -C(R^6)₂SO₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)-, -CO-, -CO₂-, -C(R^6)OC(O)-, -C(R^6)OC(O)N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)CO-, -C(R^6)₂N(R^6)C(O)O-, -C(R^6)=NN(R^6)-, -C(R^6)=N-O-, -C(R^6)₂N(R^6)N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)SO₂N(R^6)-, o -CON(R^6)-;

cada R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R^6 sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros;

cada R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R^7 sobre el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-8 miembros; y

R^8 se selecciona entre -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R^4)₂, -CON(R^4)₂, -SO₂N(R^4)₂, -OC(=O)R, -N(R^4)COR, -N(R^4)CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -N(R^4)N(R^4)₂, -C=NN(R^4)₂, -C=N-OR, -N(R^4)CON(R^4)₂, -N(R^4)SO₂N(R^4)₂, -N(R^4)SO₂R, o -OC(=O)N(R^4)₂.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

Q^1 se selecciona entre -C(R^6)₂-, 1,2-ciclopropanodiilo, o 1,2-ciclobutanodiilo, o 1,3-ciclobutanodiilo;

R^x y R^y se seleccionan independientemente entre T- R^3 o L-Z- R^3 o R^x y R^y se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 5-7 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada carbono sustituible del anillo de dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y está sustituido independientemente por oxo,

ES 2 265 452 T3

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

R¹ es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, dicho heteroarilo o anillo heterociclilo tiene de 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por -R⁴;

T es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno C₁₋₄, en donde cuando Q' es -C(R⁶)₂-, una unidad de metileno de dicha cadena de alquilideno C₁₋₄ es opcionalmente reemplazada por -O-, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, o -NHCO₂-;

Z es una cadena de alquilideno C₁₋₄;

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

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

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

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos por anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos por anillo; cada R⁴ se selecciona independientemente entre -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂R⁷;

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

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

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

cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros;

cada R^{6'} se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄, o dos R^{6'} sobre el mismo átomo de carbono se toman juntos para formar un anillo carboxíclico de 3-6 miembros; y

cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R⁷ sobre el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-8 miembros; y

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

ES 2 265 452 T3

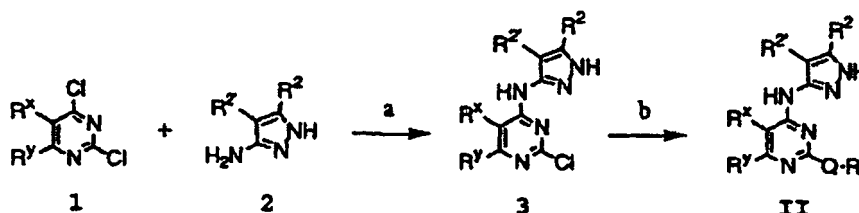
Los compuestos de esta invención se pueden preparar en general por medio de métodos conocidos por aquellos capacitados en el arte para compuestos análogos, como se ilustra por medio de los Esquemas generales I-VII, los métodos generales que siguen, y por medio de los ejemplos de preparación de más adelante.

5

Esquema I

10

15



20

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

25

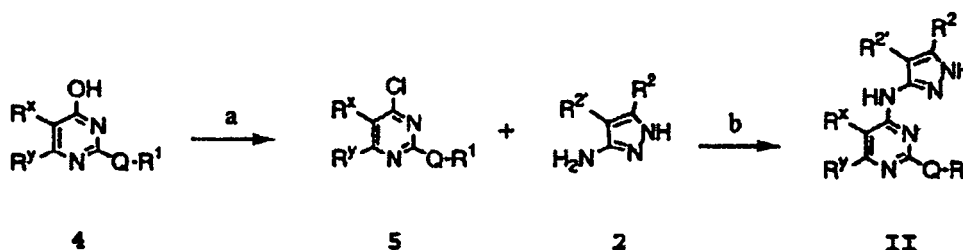
El Esquema I anterior muestra una ruta general para la preparación de los compuestos presentes. El material diclorado de partida 1 se puede preparar utilizando métodos similares a aquellos reportados en *J. Indian. Chem. Soc.*, **61**, 690-693 (1984) o en *J. Med. Chem.*, **37**, 3828-3833 (1994). La reacción de 1 con aminopirazol (o aminoindazol) 2 en una forma como la descrita en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 1175-1180, (2000) o en *J. Het. Chem.*, **21**, 1161-1167, (1984) provee al versátil intermediario monocloro 3. Las condiciones para desplazar al grupo cloro de 3 por R¹-Q dependerán de la naturaleza de la fracción enlazadora Q y son generalmente conocidas en el medio. Ver, por ejemplo, *J. Med. Chem.*, **38**, 14, 2763-2773, (1995) (donde Q es un Enlace N), o *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).

30

Esquema II

35

40



45

Reactivos: (a) POCl₃, Pr₃N, 110°C; (b) EtOH, Et₃N, temperatura ambiente

50

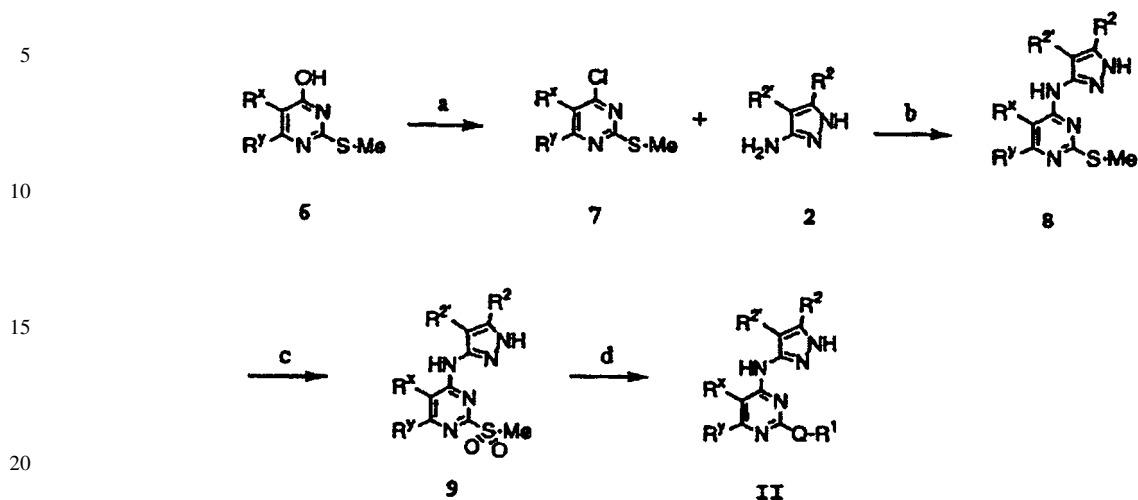
El Esquema II anterior muestra una ruta alternativa para la preparación de los presentes compuestos. El material de partida 4 se puede preparar en una forma similar a aquella descrita para compuestos análogos. Ver *Chem. Heterocycl. Compd.*, **35**, 7, 818-820 (1999) (en donde Q es un Enlace N), *Indian 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 provee al 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 aminopirazol (o aminoindazol) 2 para proveer los compuestos de esta invención puede ser realizado de acuerdo a métodos conocidos para compuestos análogos. Ver *J. Med. Chem.*, **38**, 14, 2763-2773 (1995) (donde Q es un Enlace N), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 4, 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).

60

65

ES 2 265 452 T3

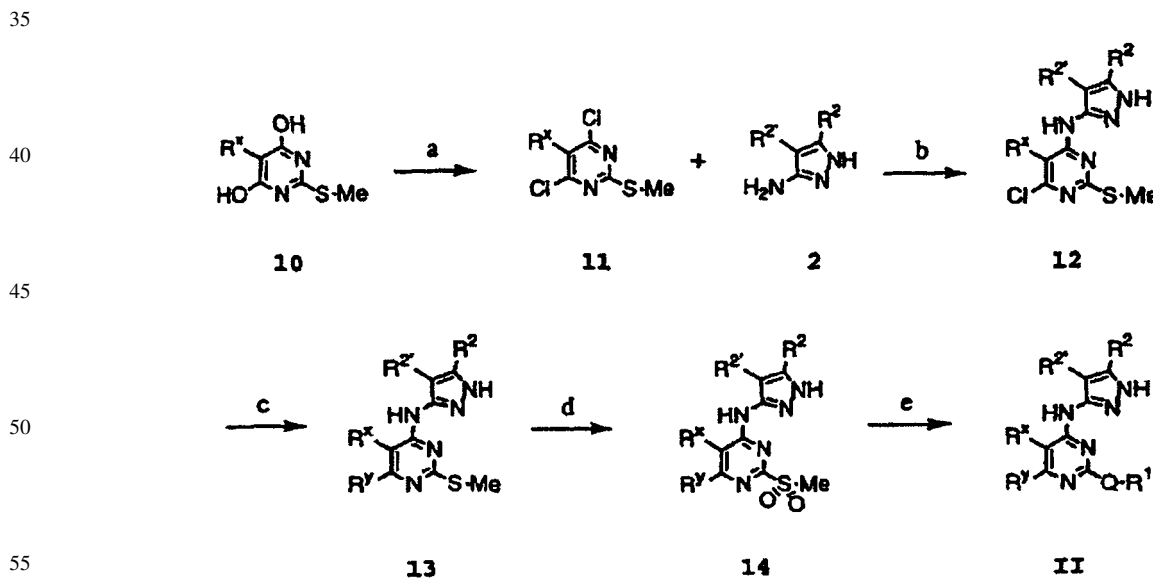
Esquema III



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

30 El Esquema III anterior muestra una ruta alternativa para la preparación de los presentes compuestos. El material de partida 6 puede ser clorado para proveer al intermediario 7. El desplazamiento del grupo 4-Cl en el grupo 7 con aminopirazol (o aminoindazol) 2 produce al intermediario 8 el cual, por oxidación del grupo metilsulfanilo, provee la metilsulfona 9. El grupo metilsulfonilo de 9 puede ser desplazado fácilmente con $\text{R}^1\text{-QH}$ para dar el producto deseado I. 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).

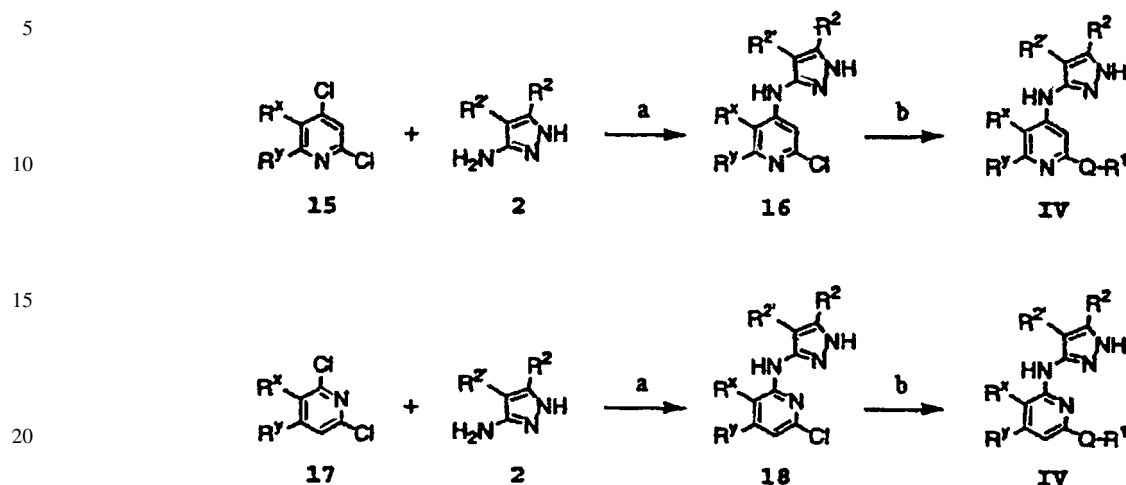
Esquema IV



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

65 El Esquema IV anterior muestra una ruta general para la preparación de los compuestos presentes en donde R^y es un grupo unido al núcleo de pirimidina a través de un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. La 4,6-dihidroxi-2-etilsulfanilpirimidina 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 en forma secuencial con aminopirazol (o aminoindazol) 2 y luego con otra amina (o alcohol o tiol) siguiendo procedimientos similares a aquellos reportados en la patente estadounidense 2585906 (ICI, 1949). El grupo metilsulfanilo de 13 puede ser oxidado luego para proveer a la metilsulfona 14. El desplazamiento del grupo metilsulfonilo de 14 da como resultado el producto deseado II.

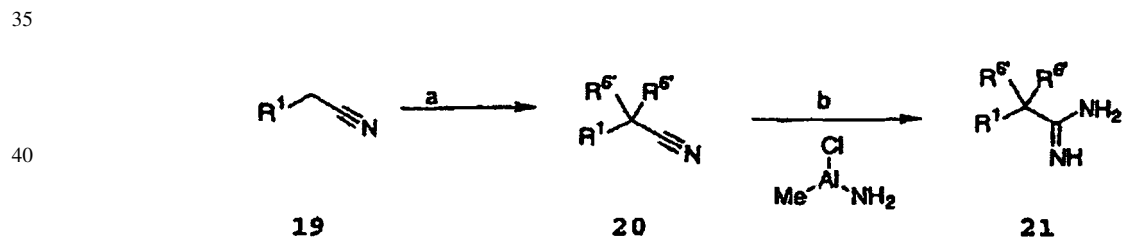
Esquema V



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

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

Esquema VI

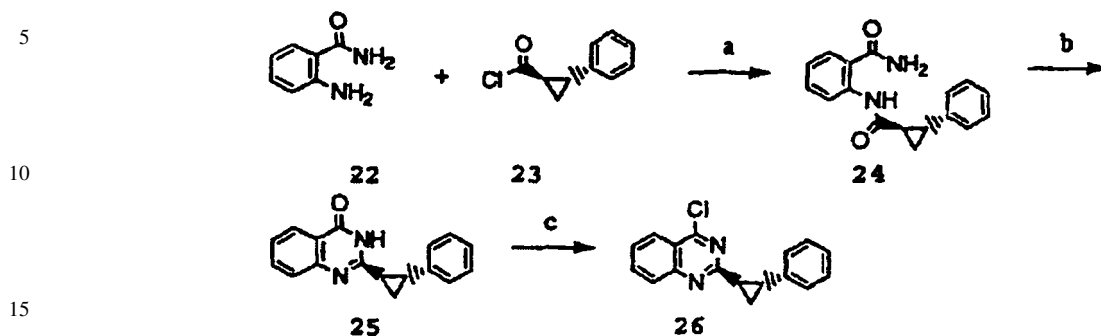


El Esquema VI anterior muestra una ruta general para la preparación del intermediario aril guanidina utilizado para preparar compuestos en donde Q es $-C(R^6)_2$. La mono o bis-alquilación de 19 en la etapa (a) para preparar el compuesto 20 se puede lograr por medio del uso de métodos sustancialmente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

Los intermediarios de la aril guanidina preparados de acuerdo al Esquema VI pueden ser utilizados entonces para preparar a los compuestos de esta invención por medio de los métodos descritos en los Esquemas I-V anteriores, y por medio de los métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

ES 2 265 452 T3

Esquema VII



20 El Esquema VII anterior muestra un método general que puede ser utilizado para la preparación de los compuestos de fórmula II en donde Q es 1,2-ciclopropanodiilo. El compuesto 26 puede ser utilizado entonces para preparar a los compuestos amino-pirazol deseados, utilizando los métodos descritos anteriormente en el Esquema I etapa (b).

Método A

25 A una solución de 2,4-dicloroquinazolina (12,69 g, 63 mmol) y 3-amino-5-metilpirazol (6,18 g, 63 mmol) en etanol (220 mL) se le añade trietilamina (8,13 mL, 63 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se recolecta entonces por filtración el precipitado de color amarillo pálido, se lo lava con etanol frío y se lo seca al vacío para producir (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

30 La (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina anteriormente preparada (155 mg, 0,6 mmol) y la 3-cloroanilina (0,316 mL, 2,99 mmol) se ponen a reflujo en tert-butanol (3 mL) por 20 h. La mezcla se concentra al vacío y se suspenda el residuo en EtOH/H₂O (1 mL/3 mL). Se añade K₂CO₃ (83 mg, 0,6 mmol) y se agita la suspensión durante 2 h a temperatura ambiente. Se recolecta el sólido formado y se lo seca al vacío para producir el producto [2-(3-clorofenilamino)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

Método B

40 El hidruro de sodio (45 mg, 1.12 mmol) en THF (2 mL) se trata con 3-metoxifenol (0,94 g 7,6 mmol) y se agita la mezcla de reacción hasta que cesa la efervescencia. Se remueve el THF al vacío y se añade el anterior preparado (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (150 mg, 0.51 mmol)). Se agita la mezcla de reacción a 100°C durante 20 h, se la vierte luego en K₂CO₃ y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Se recolecta el sólido formado y se lo recristaliza a partir de etanol para dar el producto [2-(3-metoxifenoxi)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

Método C

50 A una solución de 4-hidroxi-2-fenoximetilquinazolina (2 g, 7,93 mmol) en oxiclورو de fósforo (10 mL) se le añade tripropilamina (3,02 mL, 15,8 mmol) y se calienta la mezcla de reacción durante 30 minutos a 110°C. El exceso de oxiclورو de fósforo se evapora al vacío, se vierte el residuo sobre NaHCO₃ acuoso enfriado con hielo y se lo extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se la seca, se la filtra y evapora. El residuo resultante se purifica sobre cromatografía flash (SiO₂, gradiente de hexano/AcOEt) para dar 4-cloro-2-fenoximetilquinazolina.

55 A una solución de la anterior 4-cloro-2-fenoximetilquinazolina (0,5 g, 1,85 mmol) en THF (30 mL) se le añade 3-amino-5-ciclopropilpirazol (0,47 g, 3,69 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a 65°C durante 24 horas. Se evapora el solvente y se añade etanol. Se forma un sólido de color blanco y se lo recolecta por filtración y se lo seca la vacío para dar (5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenoximetil-quinazolin-4-il)-amina.

Método D

60 A una solución de la (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amina (123 mg, 0,43 mmol) anteriormente preparada en THF (5 mL) se le añade NiCl₂ (dppp) (12 mg, 2,1 x 10⁻⁵ mol), seguido por cloruro de bencilmagnesio 1 M en THF (2,15 mL, 2,15 mmol). Se calienta la solución a 50°C durante 20 horas y luego se apaga la mezcla de reacción con NH₄Cl acuoso y se extrae el producto en acetato de etilo. Se evapora el solvente y se purifica el residuo por medio de cromatografía flash para obtener la (2-bencil-quinazolin-4-il)-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amina deseada.

ES 2 265 452 T3

Método E

Una solución de (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (200 mg, 0,77 mmol) y 4-acetamidotiofenol (644 mg, 3,85 mmol) se somete a reflujo en tert-butanol (3 mL) por un período de 20 horas. Se añade dietiléter (10 mL) a la mezcla y se forma un sólido que se recolecta por filtración. Este sólido se suspende en EtOH/H₂O 1 mL/3 mL, luego se añade K₂CO₃ (110 mg, 0,8 mmol) y se agita la suspensión durante 2 h a temperatura ambiente. Se forma un sólido y se lo recolecta y se lo seca al vacío para dar el producto [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

10 Método F

A una solución de 2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (500 mg, 2,46 mmol) y 3-amino-5-ciclopropilpirazol (303 mg, 2,46 mmol) en DMF (10 mL) se le añade trietilamina (0,357 mL, 2,56 mmol) seguido por yoduro de sodio (368 mg, 2,46 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 20 h. Se reparte la mezcla de reacción entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. Se lava la capa orgánica con salmuera y se la evapora al vacío. Se purifica el residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂, gradiente de hexano/AcOEt) para dar (2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amina.

La (2-cloro-5, 6, 7, 8-tetrahidroquinazolin-4-il)-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amina anteriormente preparada reacciona con 2-naftaleno mercaptano como se describe en el Método L para producir la (5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(naftalen-2-ilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-amina deseada.

Método G

Una solución de (5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(3-metoxicarbonilfenilsulfanil)-quinazolin-4-il]-amina (110 mg, 0,26 mmol) en una mezcla de THF/agua (1/1, 10 mL) es tratada con LiOH 1 M (0,75 mL, 0,75 mmol). La mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y luego se la neutraliza con HCl 1 M (0,75 mL, 0,75 mmol). Se forma un sólido y se lo recolecta por filtración para producir la [2-(3-carboxifenilsulfanil)-quinazolin-4-il]-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amina deseada.

30

Método H

Una solución de [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-7-metoxi-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (23 mg, $5,54 \times 10^{-5}$ mol) en dicloroetano (3 mL) es tratada con BBr₃ 1 M en diclorometano (222 μ L, $2,21 \times 10^{-4}$ mol). Se calienta la mezcla a 80°C durante 4 horas antes de añadirle BBr₃ 1 M en DCM (222 μ L, $2,21 \times 10^{-4}$ mol). Se calienta la mezcla a 80°C durante 3 horas más. Se evapora el solvente y se añade metanol al residuo para detener al BBr₃ residual. Se evapora el solvente al vacío y se repite esta operación 3 veces. Se añade HCl 1 M (2 mL) al residuo sólido y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 15 horas. Se recolecta el sólido por filtración y se lo suspende en una mezcla de agua/EtOH (3/1, 8 mL). Se neutraliza la mezcla con NaHCO₃ y se la agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se recolecta luego el sólido por filtración, se lo enjuaga con agua y éter dietílico para dar la [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-7-hidroxi-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina deseada.

40

Método I

A una solución de [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-7-hidroxi-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (32 mg, $7,87 \times 10^{-5}$ mol) en DMF (1 mL) se le añade carbonato de potasio (65 mg, $4,72 \times 10^{-4}$ mol) y se calienta la mezcla de reacción hasta 80°C. Se le añade luego N-(3-cloropropil) morfolina (39 mg, $2,36 \times 10^{-4}$ mol), y se agita la mezcla a 80°C durante 4 horas, se la enfría hasta temperatura ambiente y se evapora el solvente. El residuo resultante se purifica por cromatografía flash para producir la [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina deseada.

50

Método J

A una solución de [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-7-nitroquinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (147 mg, $3,38 \times 10^{-4}$ mol) en metanol (5 mL) se le añade 10% de Pd/C (40 mg) y se trata la mezcla de reacción con hidrógeno a la presión del balón a 45°C durante 20 horas. Se filtra el catalizador a través de una almohadilla de celite que es luego lavada con HCl diluido. El filtrado amarillo combinado se evapora y el residuo sólido resultante se cristaliza a partir de metanol para producir la [2-(4-acetamido-fenilsulfanil)-7-hidroxi-aminoquinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina deseada.

60

Método K

Se disuelve la [2-(4-acetamido-fenilsulfanil)-7-nitroquinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (182 mg, $4,18 \times 10^{-4}$ mol) en una mezcla de EtOH/agua/AcOH-(25/10/1, 36 mL) y se calienta la reacción a 90°C. Se añade hierro en polvo (93 mg) y se agita la mezcla a 90°C durante 4 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra a través de una almohadilla de celite. La almohadilla se lava con metanol y se concentra el filtrado combinado al vacío. Se purifica el residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂, en un gradiente de DCM/MeOH) para dar la [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-7-aminoquinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina deseada.

65

ES 2 265 452 T3

Método L

5 A una solución de 2,4-dicloro-6-fenil-pirimidina (300 mg, 1.33 mmol) y 3-amino-5-metilpirazol (129 mg, 1,33 mmol) en DMF (7 mL) se le añade trietilamina (195 PL, 1,40 mmol) seguido por yoduro de sodio (200 mg, 1,33 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 15 horas a 90°C. La solución resultante se reparte entre acetato de etilo y agua y se lava la fase orgánica con salmuera, se la seca sobre MgSO₄ luego de concentrada al vacío. El residuo se tritura en metanol y se recoge el sólido de color blanco resultante por medio de filtración para producir (2-cloro-6-fenil-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (236 mg, 62%).

10 La (2-cloro-6-fenil-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina anteriormente preparada (60 mg, 0,21 mmol) se combina con 4-acetamidotiofenol (176, mg, 1,05 mmol) en tert-butanol (5 mL) y se calienta la mezcla a reflujo durante 20 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se la reparte entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso. Se lava la capa orgánica con salmuera, se la seca sobre MgSO₄ y se la concentra al vacío. Se purifica el residuo resultante por medio de cromatografía flash (SiO₂, en gradiente de DCM/MeOH) para producir
15 [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-6-fenilpirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (74 mg, 85%).

Método M

20 A una suspensión de 4,6-dihidroxi-mercaptopirimidina (8 g, 55 mmol) en una mezcla de EtOH/agua, (1/1, 140 mL) se le añade NaOH (2.33 g, 58,3 mmol) seguido por cloruro de 4-metoxibencilo (7,90 mL, 58,3 mmol). Se agita la solución durante 1.5 horas a 60°C y luego a temperatura ambiente durante 6 horas más. Se recoge el precipitado blanco resultante por medio de filtración para dar 4,6-dihidroxi-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pirimidina.

25 La 4,6-dihidroxi-2-(4-metoxibencilsulfanil)-pirimidina anteriormente preparada (2,5 g, 9,46 mmol) se suspende en POCl₃ (20 mL), y se le añade tripropilamina (3.60 mL, 18.9 mmol) gota a gota a la mezcla. Se calienta luego la reacción a 110°C durante 4 horas. La solución marrón se enfría hasta temperatura ambiente y se evapora el solvente. Se vierte el residuo sobre NaHCO₃ enfriado con hielo y se extrae luego el producto con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se la concentra al vacío y se purifica el residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂, gradiente de hexano/AcOEt) para dar la 4,6-dicloro-2-(4-metoxibencilsulfanil)-pirimidina.

30 A una solución de la 4,6-dicloro-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pirimidina anteriormente preparada (915 mg, 3,04 mmol) y 3-amino-5-metilpirazol (310 mg, 3.19 mmol) en BuOH (20 mL) se le añade diisopropiletilamina (0.56 mL, 3.19 mmol) seguido por yoduro de sodio (455 mg, 3.04 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 15 horas a 120°C. Se remueve el solvente al vacío y se purifica el residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂, gradiente de hexano/AcOEt) para dar
35 [6-cloro-2-(4-metoxi-encilsulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

40 La [6-cloro-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina anteriormente preparada (500 mg, 1.38 mmol) en 1-metilpiperazina (10 mL) se calienta a 130°C durante 15 horas. Se remueve luego el solvente al vacío y se purifica el residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂, gradiente de diclorometano/MeOH) para dar el producto deseado [2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

Método N

45 Una solución de [2-(4-acetamidofenil-sulfanil)-6-(4-metoxifenil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (100 mg, 2.24.10⁻⁴ mol) en dicloroetano (5 mL) es tratada con BBr₃ 1M en DCM (896 μL, 8,96 x 10⁻⁴ mol). Se calienta luego la mezcla a 80°C durante 4 horas antes de añadir BBr₃ 1M en DCM (896 PL, 8,96 x 10⁻⁴ mol). Te mezcla de reacción se calienta entonces a 80°C durante 3 horas más. Se evapora el solvente y se añade metanol al residuo para detener cualquier BBr₃ residual. Se evapora el solvente al vacío y se repite esta etapa de evaporación
50 3 veces. Se añade HCl 1M (8 mL) al residuo sólido y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 15 horas. Se recoge el sólido por filtración y se lo suspende en una mezcla de agua/EtOH (3/1, 24 mL). Se neutraliza la mezcla con NaHCO₃ y se la agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se recoge entonces el sólido por filtración, se lo enjuaga con agua y con éter dietílico para dar [2-(4-acetamido-fenil-sulfanil)-6-(4-hidroxifenil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3il)-amina.

55 A una solución de la [2-(4-acetamido-fenil-sulfanil)-6-(4-hidroxifenil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina anteriormente preparada (70 mg, 1,62 x 10⁻⁴ mol) en DMF (3 mL) se le añadió carbonato de potasio (134 mg, 9,71 x 10⁻⁴ mol). Se calienta la mezcla de reacción a 80°C antes de añadirle clorhidrato de 1-dimetilamino-3-cloropropano (77 mg, 4,86 x 10⁻⁴ mol). Se agita la mezcla a 80°C durante 4 horas, se la enfría hasta temperatura ambiente y se evapora el solvente. Se purifica el residuo por medio de cromatografía flash para producir el producto deseado {2-(4-acetamido-fenil-sulfanil)-6-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-pirimidin-4-il}-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

Método O

65 A una solución de [6-metoxicarbonil-2-(4-propionilamino-fenil-sulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (2 g, 4.85 mmol) en TF (100 mL) se le añade borhidruro de litio (0.32 g, 14.5 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 50°C durante 1.5 horas. Se apaga luego la reacción con HCl diluido y se hace extracción con acetato de

ES 2 265 452 T3

etilo. Se lava sucesivamente la capa orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se la seca sobre MgSO₄ y se la evapora. Se tritura el residuo sólido en acetato de etilo y se recolecta el sólido blanco resultante por filtración para dar el producto deseado [6-hidroximetil-2-(4-propionilamino-fenil-sulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

5 Método P

10 A una solución de 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina (5 g, 25.6 mmol) y 3-amino-5-metilpirazol (2.61 g, 26.9 mmol) en BuOH (60 mL) se le añade diisopropiletilamina (4.69 mL, 26.9 mmol) seguido por yoduro de sodio (3.84 g, 25.6 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 15 horas a 120°C. Se remueve luego el solvente al vacío y se purifica el residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂, gradiente de hexano/AcOEt) para dar [6-cloro-2-metilsulfanilpirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

15 La [6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina anteriormente preparada (2.42 g, 9.46 mmol) se calienta en morfolina (10 mL) a 130°C durante 15 horas. Se remueve luego el solvente al vacío y se tritura el residuo sólido en EtOH y se lo recolecta por medio de filtración para dar [2-metilsulfanil-6-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

20 A una suspensión de la [2-metilsulfanil-6-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina anteriormente preparada (500 mg, 1.63 mmol) en MeOH (10 mL) se le añade una solución de oxono (3.0 g) en agua (10 mL). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas y se evapora la mayor parte del solvente. El residuo se reparte entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se lava con salmuera, se la seca, se la filtra y evapora. El residuo se tritura en MeOH y el sólido blanco resultante se recolecta por medio de filtración para dar [2-metilsulfonil-6-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

25 La [2-metilsulfonil-6-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina anteriormente preparada (178 mg, 0.52 mmol) y 4-acetamidotiofenol (176 mg, 1.05 mmol) se someten a reflujo en tert-butanol (5 mL) durante 20 h. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se la reparte entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se la concentra al vacío. Se purifica el residuo por medio de cromatografía flash para dar el producto deseado [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-6-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

30 Con el propósito de que la invención descrita aquí pueda ser entendida más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos son para propósitos de ilustración únicamente y no se deben interpretar como limitantes de esta invención de ninguna manera.

Ejemplos resumidos

40 Se utilizaron los siguientes métodos por HPLC en los análisis de los compuestos como se especifica en los Ejemplos Resumidos que se exponen más adelante. Como se lo utiliza aquí, el término "R_t" se refiere al tiempo de retención observado para el compuesto utilizando el método especificado por HPLC.

HPLC-Método A:

45 Columna: C 18, 3 um, 2.1 x 50 mm, "Lighting" por medio de Cromatografía de Jones.

50 Gradiente: 100% agua (que contiene 1% de acetonitrilo, 0,1% de TFA) hasta 100% de acetonitrilo (que contiene 0,1% de TFA) durante 4,0 minutos, manteniendo 100% de acetonitrilo durante 1,4 minutos y retornando a las condiciones iniciales. El tiempo total de la corrida es de 7,0 minutos. Velocidad de flujo: 0,8 mL/min.

HPLC-Método B:

55 Columna: C 18, 5 um, 4,6 x 150 mm, "Dynamax" de Rainin.

Gradiente: 100% agua (que contiene 1% de acetonitrilo, 0,1% de TFA) hasta 100% de acetonitrilo (que contiene 0,1% de TFA) durante 20 minutos, manteniendo 100% de acetonitrilo durante 7,0 minutos y retornando a las condiciones iniciales. El tiempo total de la corrida es de 31,5 minutos. Velocidad de flujo: 1,0 mL/min.

HPLC-Método C:

60 Columna: Cyano, 5 um, 4,6 x 150 mm, "Microsorb" de Varian.

65 Gradiente: 99% agua (0,1% de TFA), 1% de acetonitrilo (que contiene 0,1% de TFA) hasta 50% de agua (0,1% de TFA), 50% de acetonitrilo (que contiene 0,1% de TFA) durante 20 minutos, manteniendo durante 8,0 minutos y retornando a las condiciones iniciales. El tiempo total de la corrida es de 30 minutos. Velocidad de flujo: 1,0 mL/min.

ES 2 265 452 T3

HPLC-Método D:

Columna: Waters (YMC) ODS-AQ 2,0 x 50 mm, S5, 120A.

- 5 Gradiente: 90% agua (0,2% de ácido fórmico), 10% de acetonitrilo (que contiene 0,1% de ácido fórmico) hasta 10% de agua (0,1% de ácido fórmico), 90% de acetonitrilo (que contiene 0,1% de ácido fórmico) durante 5,0 minutos, manteniendo durante 0,8 minutos y retornando a las condiciones iniciales. El tiempo total de la corrida es de 7,0 minutos. Velocidad de flujo: 1,0 mL/min.

10

HPLC-Método E:

Columna: 50 x 2,0 mm, Hypersil C 18 BDS, 5 μ m.

- 15 Gradiente: elución 100% agua (0,1% de TFA), hasta 5% agua (0,1% de TFA), 95% de acetonitrilo (que contiene 0,1% TFA) durante 2,1 minutos, retornando a las condiciones iniciales después de 2,3 minutos.

Velocidad de flujo: 1 mL/min.

- 20 Ejemplo 233 (5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(6-fenil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-amina (IIIc-1): sólido blanco; MS 343.4 (M+H)+.

- Ejemplo 234 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-(6-fenil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-amina (IIIc-2): sólido blanco, pf 267-269°C; RMN ¹H (DMSO) δ 0.63 (2H, m), 0.96 (2H, m), 1.87 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.84 (1H, br s), 7.20 (1H, m), 7.33-8.05 (9H, m), 10.52 (1H, br s), 11.08 (1H, br s), 12.53 (1H, br s); IR (sólido); MS 369.7 (M+H)+.

- 25 Ejemplo 235 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(3-metilfenilamino)-6-fenil-pirimidin-4-il]-amina (IIIc-3): sólido blanco, pf 267-270°C; RMN ¹H (DMSO) δ 0.63 (2H, m), 0.94 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.36 (3H, s), 6.12 (1H, s), 6.81 (1H, br s), 7.03 (1H, m), 7.29-7.94 (8H, m), 10.43 (1H, br s), 11.12 (1H, br s), 12.47 (1H, br s); IR (sólido); MS 383.7 (M+H)+.

- Ejemplo 236 [2-(4-cianometilfenilamino)-6-fenil-pirimidin-4-il]-[5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-amina (IIIc-4): sólido amarillo pálido, pf 294-297°C; RMN ¹H (DMSO) δ 0.64 (2H, m), 0.97 (2H, m), 1.89 (1H, m), 4.06 (2H, s), 6.07 (1H, s), 6.87 (1H, br s), 7.40 (2H, m), 7.63-7.90 (5H, m), 7.95 (2H, m), 10.51 (1H, br s), 11.02 (1H, br s), 12.57 (1H, br s); IR (sólido); MS 408.8 (M+H)+.

- Ejemplo 237 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[6-fenil-2-(piridin-3-ilmetilamino)-pirimidin-4-il]-amina (IIIc-5): sólido completamente blanco, pf 191-193°C; RMN ¹H (DMSO) δ 0.65 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.83 (1H, m), 4.59 (2H, s), 6.04 (1H, br s), 6.76 (1H, br s), 7.32-7.56 (5H, m), 7.77 (1H, m), 7.88-7.97 (2H, m), 8.43 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.47 (1H, br s), 11.93 (1H, br s); IR (sólido); MS 384.8 (M+H)+.

- Ejemplo 238 [2-(3-Clorofenil)amino-6-(3-nitrofenil)-pirimidin-4-il]-[5-metil-2H-pirazol-3-il]-amina (IIIc-6): sólido completamente blanco; RMN ¹H (CD₃OD) δ 5.95 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.82 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.65 (1H, s); MS 422.1 (M+H)+.

- 45 Ejemplo 239 [2-(3-Clorofenil)amino-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-pirimidin-4-il]-[5-metil-2H-pirazol-3-il]-amina (IIIc-7): sólido blanco; MS 467.7 (M+H)+.

- Ejemplo 240 (5-Metil-2H-pirazol-3-il)-[2-(4-sulfamoilfenilamino)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-pirimidin-4-il]-amina (IIIc-8): sólido blanco; MS 512.6 (M+H)+.

Ejemplo 241 [2-(4-Clorofenil)amino-6-metil-pirimidin-4-il]-[5-(furan-2-il)-2H-pirazol-3-il]-amina (IIIc-9): sólido blanco; MS 367.1 (M+H)+.

- 55 Ejemplo 242 [2-(Benzimidazol-2-il-amino)-6-etil-pirimidin-4-il]-[5-metil-2H-pirazol-3-il]-amina (IIIc-10): MS 335.5 (M+H)+.

Ejemplo 243 [2-(4-Clorofenil)amino-6-metil-pirimidin-4-il]-[5-fenil-2H-pirazol-3-il]-amina (IIIc-11): MS 377.5 (M+H)+.

60

Ejemplo 244 [2-(4-Clorofenil)amino-6-etil-pirimidin-4-il]-[5-metil-2H-pirazol-3-il]-amina (IIIc-12): MS 329.4 (M+H)+.

- Ejemplo 245 (5-tert-Butil-2H-pirazol-3-il)-[2-(3-clorofenil)amino-6-(3-nitrofenil)-pirimidin-4-il]-amina (IIIc-13): sólido completamente blanco; RMN ¹H (CD₃OD) δ 1.32 (9H, s), 6.18 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.82 (1H, t), 7.91 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.90 (1H, s); MS 464.2 (M+H)+.

ES 2 265 452 T3

Ejemplo 246 [2-(3-Clorofenil)amino-6-(3-nitrofenil)-pirimidin-4-il]-(5-fenil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIc-14): d sólido completamente blanco; RMN ¹H (CD₃OD) δ 6.66 (1H, s), 7.12 (1H, d), 7.30-7.45 (5H, m), 7.50 (1H, d), 7.62 (2H, d), 7.78 (1H, t), 7.88 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.85 (1H, s); MS 484.1 (M+H)+.

5 Ejemplo 247 [5-(Furan-2-il)-2H-pirazol-3-il]-(6-fenil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-amina (IIIc-15): MS 395.4 (M+H)+.

Ejemplo 248 [2-(Benzimidazol-2-ilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-(5-fenil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIc-16): MS 383.2 (M+H)+.

10 Ejemplo 249 [2-(Benzimidazol-2-ilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-[5-(Furan-2-il)-2H-pirazol-3-il]-amina (IIIc-17): MS 373.4 (M+H)+.

15 Ejemplo 250 [2-(4-Clorofenilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIc-18): MS 315.4 (M+H)+.

Ejemplo 251 [2-(4-Clorofenil)amino-5,6-dimetil-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIc-19): MS 329.4 (M+H)+.

20 Ejemplo 252 (5,6-Dimetil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIc-20): MS 295.5 (M+H)+.

Ejemplo 253 [2-(4-Clorofenil)amino-6-metoximetil-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIc-21): MS 345.1 (M+H)+.

25 Ejemplo 254 [2-(Benzimidazol-2-ilamino)-6-metoximetil-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIc-22): MS 351.2 (M+H)+.

Ejemplo 255 (6-Metoximetil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIc-23): MS 311.2 (M+H)+.

30 Ejemplo 256 (6-Metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIc-24): MS 281.1 (M+H)+.

Análisis biológicos

35 La actividad de compuestos como los inhibidores de la proteína quinasa se puede evaluar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los análisis *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición ya sea de la actividad de la fosforilación como la actividad de la ATPasa de la proteína quinasa activada. Los análisis alternos *in vitro* cuantifican la habilidad del inhibidor para enlazarse a la proteína quinasa. El enlazamiento del inhibidor se puede medir por medio de radiomarcación del inhibidor antes del enlazamiento, aislando al complejo inhibidor/proteína quinasa y determinando
40 la cantidad de radiomarcador enlazado. Alternativamente, se puede determinar el enlazamiento del inhibidor corriendo un experimento de competición en donde los nuevos inhibidores se incuban con la proteína quinasa enlazada a los radioligandos conocidos.

Análisis biológico

45 Ejemplo 1

Determinación de k_i para la inhibición de GSK-3

50 Los compuestos fueron evaluados por su habilidad para inhibir la actividad de GSK-3 β (AA 1-420) utilizando un sistema enzimático estándar acoplado (Fox y colaboradores (1998) Protein Sci. 7, 2249). Las reacciones se llevaron a cabo en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, NADH 300 μ M, DTT 1 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones en el sustrato final en el ensayo fueron de 20 μ M de ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) y 300 μ M de péptido (HSSPHQS (PO₃H₂) EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA).
55 Las reacciones se llevaron a cabo a 30°C y GSK-3 β 20 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimático acoplado fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 μ M, 30 μ g/ml de piruvato quinasa y 10 μ g/ml de lactato deshidrogenasa.

60 Se preparó una solución amortiguadora patrón para el ensayo que contenía todos los reactivos enlistados más arriba, con la excepción del ATP y del compuesto del ensayo de interés. La solución amortiguadora patrón para el ensayo (175 μ l) se incubó en una placa de 96 pozos con 5 μ l del compuesto de prueba de interés con concentraciones finales en el rango entre 0,002 μ M hasta 30 μ M a 30°C durante 10 minutos. Típicamente, se llevo a cabo una titulación en 12 puntos por medio de la preparación de diluciones seriales (a partir de patrones de 10 mM del compuesto) con DMSO de los compuestos para ensayo en placas hijas. La reacción se inició con la adición de 20 μ l de ATP (concentración final
65 de 20 μ M). Las velocidades de reacción se obtuvieron utilizando una placa lectora de Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) durante 10 minutos a 30°C. Los valores de K_i se determinaron a partir de los datos de velocidad como una función de la concentración del inhibidor.

ES 2 265 452 T3

Se mostró que los siguientes compuestos tienen valores de K_i menores a $0,1 \mu\text{M}$ para GSK-3: IIIc-2 hasta IIIc-5, IIIc-9, IIIc-11, IIIc-12, IIIc-15, IIIc-18, IIIc-19, IIIc-21, IIIc-24.

5 Se mostró que los siguientes compuestos tienen valores de K_i entre $0,1$ y $1,0 \mu\text{M}$ para GSK-3: IIIc-1, IIIc-8, IIIc-20, IIIc-23.

Se mostró que los siguientes compuestos tienen valores de K_i entre $1,0$ y $7,0 \mu\text{M}$ para GSK-3: IIIc-10, IIIc-16, IIIc-17, y IIIc-22.

10 *Análisis biológico*

Ejemplo 2

15 *Determinación de k_i para la inhibición de Aurora-2*

Los compuestos fueron evaluados en la siguiente forma por su habilidad para inhibir a Aurora-2 utilizando un sistema enzimático estándar acoplado (Fox y colaboradores (1998) *Protein Sci.* 7, 2249).

20 A una solución amortiguadora patrón para el ensayo que contenía HEPES $0,1 \text{ M}$, pH $7,5$, MgCl_2 10 mM , DTT 1 mM , NaCl 25 mM , fosfoenolpiruvato $2,5 \text{ mM}$, NADH 300 mM , 30 mg/ml de piruvato quinasa, 10 mg/ml de lactato deshidrogenasa, ATP 40 mM , y $800 \mu\text{M}$ de péptido (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) se le añadió una solución de DMSO de un compuesto de la presente invención hasta una concentración final de $30 \mu\text{M}$. La mezcla resultante se incubó a 30°C durante 10 minutos. La reacción se inició por medio de la adición de $10 \mu\text{L}$ de la solución patrón de Aurora-2 para dar una concentración final de 70 nM en el ensayo. Las velocidades de reacción se obtuvieron 25 haciendo seguimiento a la absorbancia a 340 nm durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C utilizando un lector de placas Ultramark de BioRad (Hercules, CA). Se determinaron los valores de K_i a partir de los datos de velocidad como una función de la concentración del inhibidor.

30 Se mostró que los siguientes compuestos tienen valores de K_i menores a $0,1 \mu\text{M}$ para Aurora-2: IIIc-1 hasta IIIc-5, IIIc-12 y IIIc-15.

Se mostró que los siguientes compuestos tienen valores de K_i entre $0,1$ y $1,0 \mu\text{M}$ para Aurora-2: IIIc-9, IIIc-11.

35 Se mostró que los siguientes compuestos tienen valores de K_i entre $1,0$ y $10,0 \mu\text{M}$ para Aurora-2: IIIc-10.

Análisis biológico

Ejemplo 3

40 *Ensayo de inhibición de CDK-2*

Los compuestos fueron evaluados en la siguiente forma por su habilidad para inhibir a CDK-2 utilizando un sistema enzimático estándar acoplado (Fox y colaboradores (1998) *Protein Sci.* 7, 2249).

45 A una solución amortiguadora patrón para el ensayo que contenía HEPES $0,1 \text{ M}$, pH $7,5$, MgCl_2 10 mM , DTT 1 mM , NaCl 25 mM , fosfoenolpiruvato $2,5 \text{ mM}$, NADH 300 mM , 30 mg/ml de piruvato quinasa, 10 mg/ml de lactato deshidrogenasa, ATP 100 mM , y $100 \mu\text{M}$ de péptido (MAHHHRSPRKRAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) se le añadió una solución de DMSO de un compuesto de la presente invención hasta una concentración final de $30 \mu\text{M}$. La mezcla resultante se incubó a 30°C durante 10 minutos.

50 La reacción se inició por medio de la adición de $10 \mu\text{L}$ de la solución patrón de CDK-2/Ciclina A hasta una concentración final de 25 nM en el ensayo. Las velocidades de reacción se obtuvieron haciendo seguimiento a la absorbancia a 340 nm durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C utilizando un lector de placas Ultramark de BioRad (Hercules, CA). Se determinaron los valores de K_i a partir de los datos de velocidad como una función de la 55 concentración del inhibidor.

Se mostró que los siguientes compuestos tienen valores de K_i menores a $1 \mu\text{M}$ para CDK-2: IIIc-4.

Análisis biológico

60

Ejemplo 4

Ensayo de inhibición de ERK

65 Los compuestos fueron evaluados para la inhibición de ERK-2 por medio de un ensayo espectrofotométrico enzimático acoplado (Fox y colaboradores (1998) *Protein Sci.* 7, 2249). En este ensayo, se incubó una concentración fija de ERK2 activado (10 nM) con diferentes concentraciones del compuesto en DMSO ($2,5\%$) durante 10 minutos a 30°C en amortiguador HEPES $0,1 \text{ M}$, pH $7,5$, que contenía MgCl_2 10 mM , fosfoenolpiruvato $2,5 \text{ mM}$, NADH 200

ES 2 265 452 T3

mM, 150 mg/ml de piruvato quinasa, 50 μ g/mL de lactato deshidrogenasa, y 200 μ M del péptido erktide. La reacción se inició por medio de la adición de ATP 65 μ M. Se hizo seguimiento a la velocidad de disminución de la absorbancia a 340 nm. Se evaluó el IC₅₀ a partir de los datos de velocidad como una función de la concentración del inhibidor.

5 Se mostró que los siguientes compuestos tienen valores de K_i menores a 1 μ M para ERK-2: IIIc-4.

Análisis biológico

Ejemplo 5

10

Ensayo de inhibición de AKT

15 Los compuestos fueron evaluados por su habilidad para inhibir a AKT utilizando un ensayo enzimático estándar acoplado (Fox y colaboradores (1998) *Protein Sci.* 7, 2249). Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones en el sustrato final en el ensayo fueron de 170 μ M de ATP (Sigma Chemicals) y 200 μ M de péptido (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Los ensayos se llevaron a cabo a 30°C y AKT 45 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimático acoplado fueron de fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 μ M, 30 μ g/ml de piruvato quinasa y 10 μ g/ml de lactato deshidrogenasa.

20

25 Se preparó una solución amortiguadora patrón para el ensayo que contenía todos los reactivos enlistados más arriba, con la excepción del AKT, DTT, y del compuesto del ensayo de interés. Se colocaron 56 μ l de la solución estándar en una placa de 384 pozos seguido por la adición de 1 μ l de un patrón de DMSO 2 mM que contenía al compuesto de ensayo (concentración final del compuesto de 30 μ M). Se preincubó la placa aproximadamente durante 10 minutos a 30°C, y se inició la reacción por medio de la adición de 10 μ l de enzima (concentración final de 45 nM) y DTT 1 mM. Las velocidades de reacción se obtuvieron utilizando un lector de placas Ultramark de BioRad (Hercules, CA) durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C. Los compuestos que mostraron una inhibición mayor al 50% versus los pozos estándar que contenían a la mezcla del ensayo y DMSO sin el compuesto de prueba, fueron filtrados para determinar los valores de IC₅₀.

30

Se mostró que los siguientes compuestos tienen valores de K_i entre 1,0 y 20,0 μ M para AKT-3.

Análisis biológico

Ejemplo 6

35

Ensayo de inhibición de SRC

40 Los compuestos fueron evaluados como inhibidores de la Src quinasa humana utilizando ya sea un ensayo basado en radioactividad o un ensayo espectrofotométrico.

Ensayo A para la Inhibición de SRC: Ensayo Basado en Radioactividad

45 Los compuestos fueron evaluados como inhibidores de la Src quinasa humana recombinante de longitud total (de Upstate Biotechnology, cat. No. 14-117) expresados y purificados a partir de células báculo virales. Se hizo seguimiento a la actividad de la Src quinasa después de la incorporación de ³³P del ATP en la tirosina de un sustrato aleatorio del polímero poli Glu-Tyr de composición Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, cat. No. P-0275): Las siguientes fueron las concentraciones finales de los componentes del ensayo: HEPES 0,05 M, pH 7,6, MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM, 0,25 mg/ml de BSA, ATP 10 μ M (1-2 μ Ci de ³³P del ATO por reacción), 5 mg/ml del poli Glu-Tyr, y 1-2 unidades de Src quinasa humana recombinante. En un ensayo típico, todos los componentes de la reacción con excepción del ATP, fueron premezclados y se colocaron alícuotas dentro de los pozos de la placa de ensayo. Se añadieron los inhibidores disueltos en DMSO a los pozos para dar una concentración final de DMSO de 2,5%. La placa de ensayo fue incubada a 30°C durante 10 minutos antes de la iniciación de la reacción con ³³P-ATP. Después de 20 minutos de reacción, las reacciones fueron detenidas con 150 μ l de ácido tricloroacético al 10% (TCA) que contenía Na₃PO₄ 20 mM. Las muestras detenidas fueron transferidas entonces a una placa filtro de 96 pozos (Whatman, Filtro de Fibra de Vidrio GF/F UNI-Filter, cat. No. 7700-3310) instalado sobre un colector al vacío con la placa filtro. Las placas filtro fueron lavadas cuatro veces con TCA al 10% que contenía Na₃PO₄ 20 mM, y luego 4 veces con metanol. Se añadieron luego 200 μ l de fluido de centelleo a cada pozo. Se sellaron las placas y se cuantificó la cantidad de reactividad asociada con los filtros sobre un contador de centelleo TopCount. Se graficó la radioactividad incorporada como una función de la concentración del inhibidor. Los datos fueron colocados en un modelo de cinéticas de inhibición competitiva para obtener el K_i para el compuesto.

55

Ensayo B para la Inhibición de SRC: Ensayo Espectrofotométrico

65 El ADP producido a partir del ATP por medio de fosforilación catalizada de la Src quinasa recombinante humana del sustrato poli Glu-Tyr fue cuantificado utilizando un ensayo enzimático acoplado (Fox y colaboradores (1998) *Protein Sci* 7, 2249). En este ensayo, se oxida una molécula de NADH hasta NAD por cada molécula de ADP producida en la reacción de la quinasa. La desaparición de NADH puede ser conveniente seguida a 340 nm.

ES 2 265 452 T3

Las siguientes fueron las concentraciones finales de los componentes del ensayo: HEPES 0,025 M, pH 7,6, MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM, 0,25 mg/ml de poli Glu-Tyr, y 25 nM de Src quinasa humana recombinante. Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimático acoplado fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 200 μM, 30 μg/ml de piruvato quinasa y 10 μg/ml de lactato deshidrogenasa.

5

En un ensayo típico, todos los componentes de la reacción con excepción del ATP, fueron premezclados y se colocaron alícuotas dentro de los pozos de la placa de ensayo. Se añadieron los inhibidores disueltos en DMSO a los pozos para dar una concentración final de DMSO de 2,5%. La placa de ensayo fue incubada a 30°C durante 10 minutos antes de la iniciación de la reacción con 100 μM de ATP. El cambio de absorbancia con el tiempo a 340 nm, la velocidad de la reacción, fue rastreada sobre un lector de placas de dispositivos moleculares. Los datos de la velocidad como función de la concentración de inhibidor fueron colocados en un modelo de cinéticas de inhibición competitiva para obtener el K_i para el compuesto.

10

Se mostró que los siguientes compuestos tienen un valor de K_i <100 nM sobre SRC: IIIc-5.

15

20

25

30

35

40

45

50

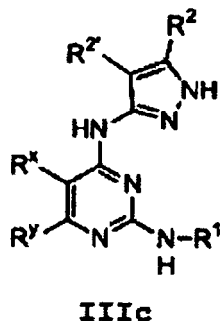
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IIIc:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^x se seleccionan independientemente entre T-R³, o L-Z-R³;

R^y se seleccionan independientemente entre T-R⁸ o L-Z-R³, en donde R⁸ se escoge dentro de un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁷)₂;

R¹ es T-(Anillo D);

Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, dicho heteroarilo o anillo heterociclilo tiene de 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por oxo, T-R⁵, o V-Z-R⁵, y cada nitrógeno sustituible del anillo del Anillo D se sustituye independientemente por -R⁴;

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

Z es una cadena de alquilideno C₁₋₄;

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

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

R³ se selecciona de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁷)₂; cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos por anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos por anillo; cada R⁴ se selecciona independientemente entre -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido), -CON(R⁷)₂, o -SO₂R⁷;

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

ES 2 265 452 T3

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

5

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

10

cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o dos grupos R⁶ sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros; y

15

cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o dos R⁷ sobre el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-8 miembros; y

en donde los grupos de cadena arilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico y alquilideno están opcionalmente sustituidos.

20

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene una o más de las características seleccionadas del grupo que consiste de:

25

(a) R^x es hidrógeno, alquil o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C₁₋₄;

30

(b) R^y es T-R⁸ o L-Z-R³, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R³ es -R, -N(R⁴)₂, u -OR y en donde R⁸ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo o un anillo heterocíclico que tiene 5-10 átomos en el anillo, -N(R⁴)₂, u -OR;

35

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

40

(d) El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo heteroarilo o arilo bicíclico de 8-10 miembros; y

45

(e) R² es -R o -T-W-R⁶ y R^{2'} es hidrógeno; o R² y R^{2'} se toman juntos para formar un anillo benzo opcionalmente sustituido.

50

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

55

(a) R^x es hidrógeno, alquil o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C₁₋₄;

60

(b) R^y es T-R⁸ o L-Z-R³, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R³ es -R, -N(R⁴)₂, u -OR y R⁸ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterocíclico que tiene 5-10 átomos en el anillo, -N(R⁴)₂, u -OR;

65

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

70

(d) El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo heteroarilo arilo bicíclico de 8-10 miembros; y

75

(e) R² es -R o -T-W-R⁶ y R^{2'} es hidrógeno; o R² y R^{2'} se toman juntos para formar un anillo benzo opcionalmente sustituido.

80

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

85

(a) R^y es T-R⁸ o L-Z-R³, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R³ y R⁸ se seleccionan entre -R, -OR, o -N(R⁴)₂, en donde R se selecciona entre alifático C₁₋₆, o heterocíclico de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros;

90

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

95

(c) El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-6 miembros o un anillo heteroarilo o arilo bicíclico de 8-10 miembros;

100

(d) R² es -R y R^{2'} es hidrógeno, en donde R se selecciona entre hidrógeno, alifático C₁₋₆, fenilo, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros; y

ES 2 265 452 T3

(e) L es -O-, -S-, o -N(R⁴)-.

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

5 (a) R^y es T-R⁸ o L-Z-R³, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R³ y R⁸ se seleccionan entre -R, -OR, o -N(R⁴)₂, en donde R se selecciona entre alifático C₁₋₆, o heterociclilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros;

10 (b) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia;

(c) El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-6 miembros o un anillo heteroarilo o arilo bicíclico de 8-10 miembros;

15 (d) R² es -R y R^{2'} es hidrógeno, en donde R se selecciona entre hidrógeno, alifático C₁₋₆, fenilo, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros; y

(e) L es -O-, -S-, o -N(R⁴)-.

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

(a) R^x es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, isopropilo, metilamino o acetimido;

25 (b) R^y se selecciona entre 2-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alcoxialquilamino, alcoxialquilo, alquil o dialquilamino, alquil o dialquilaminoalcoxi, acetamido, fenilo opcionalmente sustituido, o metoximetilo;

30 (c) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia y el Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, o -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂; y

(d) R² es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ sustituido o no sustituido, y L es -O-, -S-, o -NH-.

35 7. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 6, en donde:

(a) R^x es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, isopropilo, metilamino o acetimido;

40 (b) R^y se selecciona entre 2-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alcoxialquilamino, alcoxialquilo, alquil o dialquilamino, alquil o dialquilaminoalcoxi, acetamido, fenilo opcionalmente sustituido, o metoximetilo;

45 (c) R¹ es T-(Anillo D), en donde T es un enlace de valencia y el Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, o -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂; y

(d) R² es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ sustituido o no sustituido, y L es -O-, -S-, o -NH-.

50 8. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(6-fenil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-amina;

(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-(6-fenil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-amina;

55 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(3-Metilfenilamino)-6-fenil-pirimidin-4-il]-amina;

[2-(4-cianoMetilfenilamino)-6-fenil-pirimidin-4-il]-[5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amina;

60 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[6-fenil-2-(piridin-3-ilMetilamino)-pirimidin-4-il]-amina;

[2-(3-Clorofenil)amino-6-(3-nitrofenil)-pirimidin-4-il]-[5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina;

[2-(3-Clorofenil)amino-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-pirimidin-4-il]-[5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina;

65 (5-Metil-2H-pirazol-3-il)-[2-(4-sulfamoilfenilamino)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-pirimidin-4-il]-amina;

[2-(4-Clorofenil)amino-6-Metil-pirimidin-4-il]-[5-(furan-2-il)-2H-pirazol-3-il]-amina;

ES 2 265 452 T3

[2-(Benzimidazol-2-ilamino)-6-etil-pirimidin-4-il]-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina;

[2-(4-Clorofenil)amino-6-Metil-pirimidin-4-il]-(5-fenil-2H-pirazol-3-il)-amina;

5 [2-(4-Clorofenil)amino-6-etil-pirimidin-4-il]-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina;

(5-tert-Butil-2H-pirazol-3-il)-[2-(3-clorofenil)amino-6-(3-nitrofenil)-pirimidin-4-il]-amina;

10 [2-(3-Clorofenil)amino-6-(3-nitrofenil)-pirimidin-4-il]-(5-fenil-2H-pirazol-3-il)-amina;

[5-(Furan-2-il)-2H-pirazol-3-il]-(6-fenil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-amina;

[2-(Benzimidazol-2-ilamino)-6-Metil-pirimidin-4-il]-(5-fenil-2H-pirazol-3-il)-amina;

15 [2-(Benzimidazol-2-ilamino)-6-Metil-pirimidin-4-il]-[5-(Furan-2-il)-2H-pirazol-3-il]-amina;

[2-(4-Clorofenilamino)-6-Metil-pirimidin-4-il]-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina;

20 [2-(4-Clorofenil)amino-5,6-diMetil-pirimidin-4-il]-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina;

(5,6-DiMetil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina;

[2-(4-Clorofenil)amino-6-metoxiMetil-pirimidin-4-il]-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina;

25 [2-(Benzimidazol-2-ilamino)-6-metoxiMetil-pirimidin-4-il]-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina;

(6-Metoximetil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina;

30 (6-Metil-2-fenilamino-pirimidin-4-il)-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina;

N⁴-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N₂-(1H-indazol-5-il)-6-Metil-pirimidin-2,4-diamina; y

N²-Benzotiazol-6-il-N₄-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-Metil-pirimidin-2,4-diamina.

35 9. Una composición que contiene a un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, y a un portador farmacéuticamente aceptable.

10. La composición de acuerdo a la reivindicación 9, que comprende además un agente terapéutico adicional.

40 11. Un método para inhibir la actividad de Aurora-2, GSK-3, o Src en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto a dicha muestra biológica con un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

45 12. Una composición de acuerdo a la reivindicación 9 o a la reivindicación 10, para ser usada en la inhibición de la actividad de Aurora-2 en un paciente.

13. Una composición de acuerdo a la reivindicación 9 o a la reivindicación 10, para ser usada en el tratamiento de una enfermedad mediada por Aurora-2.

50 14. Una composición para ser usada de acuerdo a la reivindicación 13, en donde dicha enfermedad se selecciona entre cáncer de colon, seno, estómago, u ovario.

15. Una composición para ser usada de acuerdo a la reivindicación 13 o a la reivindicación 14, en donde dicho método comprende además la administración de un agente terapéutico adicional.

55 16. Una composición para ser usada de acuerdo a la reivindicación 15, en donde dicho agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico.

60 17. Una composición de acuerdo a la reivindicación 9 o a la reivindicación 10, para ser usada en la inhibición de la actividad de GSK-3 en un paciente.

18. Una composición de acuerdo a la reivindicación 9 o a la reivindicación 10, para ser usada en el tratamiento de una enfermedad mediada por GSK-3.

65 19. La composición para ser usada de acuerdo a la reivindicación 18, en donde dicha enfermedad mediada por GSK-3 se selecciona entre diabetes, la enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad de Huntington, la Enfermedad de Parkinson, la demencia asociada con el SIDA, la esclerosis lateral amiotrófica (AML), la esclerosis múltiple (MS), la esquizofrenia, la hipertrofia del cardiomiocito, reperfusión/isquemia, o alopecia.

ES 2 265 452 T3

20. Una composición de acuerdo a la reivindicación 9 o a la reivindicación 10, para ser usada en el reforzamiento de la síntesis de glicógeno o para disminuir los niveles de glucosa en sangre en un paciente.

5 21. Una composición de acuerdo a la reivindicación 9 o a la reivindicación 10, para ser usada en la inhibición de la producción de la proteína Tau hiperfosforilada en un paciente.

22. Una composición de acuerdo a la reivindicación 9 o a la reivindicación 10, para ser usada en la inhibición de la fosforilación de la β -catenina en un paciente.

10 23. Una composición de acuerdo a la reivindicación 9 o a la reivindicación 10, para ser usada en la inhibición de la actividad de Src en un paciente.

15 24. Una composición de acuerdo a la reivindicación 9 o a la reivindicación 10, para ser usada en el tratamiento de una enfermedad mediada por Src.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65