



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 296 695**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01122806 .1**
86 Fecha de presentación : **22.09.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1195378**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.04.2002**

54 Título: **Piridotriazinas y piridopiridazinas.**

30 Prioridad: **03.10.2000 US 237601 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **Warner-Lambert Company L.L.C.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Kramer, James Bernard y**
Showalter, Howard Daniel

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Piridotriazinas y piridopiridazinas.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a heterociclos bicíclicos que inhiben enzimas quinasa o tirosina quinasa dependientes de ciclina, o ambas, y como tales son útiles para tratar trastornos proliferativos celulares tales como angiogénesis, aterosclerosis, restenosis y cáncer, así como trastornos inmunológicos tales como asma, artritis reumatoide, diabetes autoinmune y rechazo de injertos asociado con cirugía de trasplantes en mamíferos.

Sumario de la técnica relacionada

Las tirosina quinasas son una clase de enzimas que catalizan la transferencia del fosfato terminal del trifosfato de adenosina (ATP) a residuos de tirosina en sustratos proteínicos. Las tirosina quinasas son una parte integral de los receptores de factores de crecimiento y son esenciales para la propagación de la transducción de señales de factores de crecimiento que conduce a la proliferación, la diferenciación y la migración celulares. Los receptores de factores de crecimiento también se conocen como tirosina quinasas receptoras (RTKs). La regulación aberrante de factores de crecimiento o sus receptores cognados representa un papel crítico en la progresión de las enfermedades proliferativas. Por ejemplo, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se han visto implicados como mediadores importantes de la angiogénesis promovida por tumores (Sun L. y McMahon G., "Inhibition of Tumor angiogenesis by Synthetic Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors", *Drug Discovery Today*, 2000; 5 (8):344-353). Los tumores sólidos dependen de la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes (angiogénesis) para nutrir su crecimiento y para proporcionar un conducto para las metástasis. De acuerdo con esto, los inhibidores de las RTKs de FGF y VEGF, así como otras tirosina quinasas, son agentes útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades proliferativas dependientes de estas enzimas.

Las quinasas del ciclo celular son enzimas presentes en la naturaleza implicadas en la regulación del ciclo celular (Meijer L., "Chemical Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases", *Progress in Cell Cycle Research*, 1995; 1:351-363). Enzimas típicas incluyen las quinasas dependientes de ciclina (cdk) cdk1 (también conocida como cdc2), cdk2, cdk4, cdk5, cdk6 y la quinasa wee-1. Se ha observado que la actividad incrementada o la activación temporalmente anormal de estas quinasas da como resultado el desarrollo de tumores humanos y otros trastornos proliferativos tales como restenosis (Fry D. y Garrett M., "Inhibitors of Cyclic-Dependent Kinases as Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer", *Current Opinion in Oncologic, Endocrine, and Metabolic Investigational Drugs*, 2000; 2(1):40-59). Los compuestos que inhiben cdks, bien al bloquear la interacción entre una ciclina y su socio de quinasa o bien al unirse a y activar la quinasa, provocan la inhibición de la proliferación celular y son así útiles para tratar tumores u otras células que proliferan anormalmente.

Varios compuestos que inhiben cdks han demostrado actividad antitumoral tanto preclínica como clínica. Por ejemplo, el flavopiridol es un flavonoide que se ha observado que es un potente inhibidor de varios tipos de células de cáncer de mama y pulmón (Kaur y otros, *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1992; 84:1736-1740; *Int. J. Oncol.*, 1996; 9:1143-1168). Se ha observado que el compuesto inhibe cdk2 y cdk4. La olomoucina [2-(hidroxietilamino)-6-bencilamino-9-metilpurina] es un potente inhibidor de cdk2 y cdk5 (Vesely y otros, *Eur. J. Biochem.*, 1994; 224:771-786), y se ha observado que inhibe la proliferación de aproximadamente 60 líneas de células tumorales humanas diferentes usadas por the National Cancer Institute (NCI) para rastrear nuevas terapias para el cáncer (Abraham y otros, *Biology of the Cell*, 1995; 83:105-120).

A pesar del progreso que se ha realizado, continúa la búsqueda de compuestos de peso molecular pequeño que estén biodisponibles oralmente y sean útiles para tratar una amplia variedad de tumores humanos y otros trastornos proliferativos, tales como restenosis, angiogénesis, retinopatía diabética, psoriasis, adhesiones quirúrgicas, degeneración macular y aterosclerosis, y trastornos inmunológicos, tales como asma, artritis reumatoide, diabetes autoinmune y rechazo de injertos asociado con cirugía de trasplantes en mamíferos.

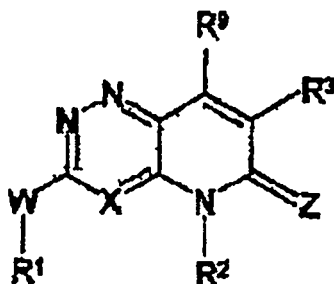
55 **Sumario de la invención**

Esta invención proporciona heterociclos bicíclicos que son útiles para tratar trastornos proliferativos celulares, tales como cáncer, aterosclerosis, restenosis, angiogénesis, retinopatía diabética, psoriasis y endometriosis, y trastornos inmunológicos. Estos análogos de piridotriazina y piridopiridazina son inhibidores de tirosina quinasas y quinasas dependientes de ciclina (cdks). Los compuestos descritos se sintetizan fácilmente y pueden administrarse mediante una variedad de rutas, incluyendo oralmente o parenteralmente.

Los compuestos de la invención son miembros de la clase los compuestos de Fórmula I:

5

10



15

y sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde:

20

W es NH, S, SO o SO₂;

X es N;

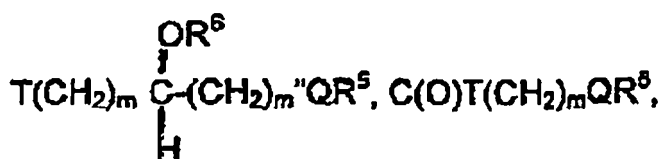
Z es O, S, o NR¹⁰,

25

cada uno de R¹, R² y R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, (CH₂)_nAr, COR⁴, (CH₂)_n-heteroarilo(C₃-C₅), (CH₂)_n-heterociclilo(C₃-C₆), alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀, en donde n es 0 - 6 y los grupos (CH₂)_nAr, (CH₂)_nheteroarilo, heterociclilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con hasta 5 grupos seleccionados de NR⁵R⁶, N(O)R⁵R⁶, NR⁵R⁶R⁷Y, alquilo C₁-C₄, fenilo, (CH₂)_nheteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, fenoxi, tiol, tioalquilo C₁-C₄, halo, COR⁵, CO₂R⁵, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁵R⁶, SO₂R⁵, SO₃R⁵, PO₃R⁵, aldehído C₁-C₅, nitrilo, nitro, heteroariloxi C₃-C₆, T(CH₂)_mQR⁴,

30

35



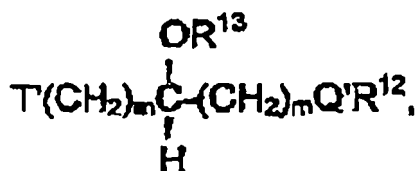
40

NHC(O)T(CH₂)_mQR⁵, T(CH₂)_mC(O)NR⁵NR⁶ y T(CH₂)_mCO₂R⁵, en donde cada uno de m, m', y m'' es independientemente 1-6, T es O, S, NR⁷, N(O)R⁷, NR⁷R⁸Y o CR⁷R¹¹, y Q es O, S, NR¹¹, N(O)R¹¹ o N¹¹R⁸Y: donde los grupos Ar son fenilo, 1-naftilo y fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 grupos como los definidos anteriormente o seleccionados independientemente del grupo que consiste en tío, -COOR⁷ y T(CH₂)_mCO₂R⁴, en donde m es 1 a 6, T es O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁵R⁶Y o CR⁴R⁵, en donde R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describen anteriormente, y R⁷ es H, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ sustituido,

45

R³ y R⁹ son cada uno OH, NR¹²R¹³, COOR¹², OR¹², CONR¹²R¹³ (CH₂)_nCOR¹², (CH₂)_nCOOR¹², halo, SO₂NR¹²R¹³, SO₃R¹², PO₃R¹², T(CH₂)_mQ'R⁴,

50



55

o según se define anteriormente para R².

en donde T' y Q' son como se definen anteriormente para T y Q, respectivamente;

60

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₆ sustituido según se define anteriormente, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, N (alquilo C₁-C₆)₁ ó 2, (CH₂)_nAr, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo C₃-C₆ y heteroarilo C₃-C₆,

65

donde los grupos Ar son fenilo, 1-naftilo y fenilo sustituido por 1, 2 ó 3 grupos independientemente como los definidos anteriormente o seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₄, tío, tío-alquilo(C₁-C₁₀), hidroxilo, -COOR⁷, amino de la fórmula -NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶ y T(CH₂)_mQR⁴, T(CH₂)_mCO₂R⁴ en donde m es 1 a 6. T es O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁵R⁶Y o CR⁴R⁵, Q es O, S, NR⁵, N(O)R⁵ o NR⁵R⁶Y

ES 2 296 695 T3

en donde R^4 , R^5 y R^6 son como se describen anteriormente y R^7 es H, alquilo C_1-C_{10} o alquilo C_1-C_{10} sustituido,

o R^5 y R^6 , o R^7 y R^8 , o R^{12} y R^{13} junto con el nitrógeno al que están ligados forman opcionalmente un anillo que tiene 3 a 7 átomos de carbono y dicho anillo contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, nitrógeno sustituido con alquilo C_1-C_{10} o $(CH_2)_nPh$, en donde n es 0, 1, 2 ó 3, oxígeno, azufre y azufre sustituido con alquilo C_1-C_{10} o $(CH_2)_nPh$, en donde n es 0, 1, 2 ó 3;

o, cuando R^5 y R^6 , o R^7 y R^8 , o R^{12} y R^{13} junto con el nitrógeno al que están ligados forman un anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_3 , OH, OR^{14} , $NR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_mOR^{14}$, $(CH_2)_mNR^{14}R^{15}$, $T'''-(CH_2)_mQ''R^{14}$, $CO-T'''-(CH_2)_mQ''R^{14}$, $NH(CO)T'''(CH_2)_mQ''R^{14}$, $T'''-(CH_2)_mCO_2R^{14}$ o $T'''(CH_2)_mCONR^{14}R^{15}$; en donde T''' y Q'' son como se definen anteriormente para T y Q;

R^8 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ; e

Y es ion conjugado halo;

y en donde los grupos “heteroarilo” o “heteroarilo C_3-C_9 ” tienen de 3 a 9 átomos de anillo, de 1 a 4 de los cuales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, S y N, o el heteroarilo se selecciona de 2-piridilo, 3-benzotienilo, 2-furanilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol, piridilo;

en donde “heterociclilo” o “heterociclilo C_3-C_8 ” significa un grupo cicloalquilo que también tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o NR_2 .

Esta invención también proporciona formulaciones farmacéuticas y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo.

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención son inhibidores de una amplia variedad de quinasas como las quinasas dependientes de ciclina tales como cdk2, cdc2 y cdk4 y especialmente de tirosina quinasas mediadas por factores de crecimiento incluyendo las de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento epidérmico (EGF), así como tirosina quinasas no receptoras tales como un gen transformante de la familia de retrovirus del sarcoma de Rous (Src), c-Src y Lck.

Como inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, así como mediadas por factores de crecimiento y no receptoras, los compuestos descritos son útiles para controlar trastornos proliferativos, tales como cáncer, psoriasis, retinopatía diabética, angiogénesis, proliferación de células del músculo liso vascular, proliferación de células del músculo liso vascular asociada con aterosclerosis, retinopatía diabética, angiogénesis, estenosis vascular posquirúrgica y restenosis, y trastornos inmunológicos, tales como asma, artritis reumatoide, diabetes autoinmune y rechazo de injertos asociado con la cirugía de trasplantes en mamíferos. Como tal, la presente invención proporciona un método para tratar cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I.

Una realización adicional de esta invención es un uso para tratar a sujetos que sufren enfermedades provocadas por la proliferación celular. El uso implica inhibir la proliferación de células tumorigénicas de origen epitelial y la proliferación del músculo liso vascular y/o la migración celular, al administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un sujeto que necesite tratamiento.

Una realización adicional de esta invención es un uso para tratar a sujetos que sufren trastornos del sistema inmunitario. El uso implica inhibir proteína quinasas, específicamente tirosina quinasa de células T p56^{lck}, al administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un sujeto que necesite tratamiento.

Otra realización de esta invención es un método para inhibir una enzima seleccionada de tirosina quinasas dependientes de ciclina, quinasas mediadas por factores de crecimiento y tirosina quinasas no receptoras, comprendiendo dicho método exponer a dicha enzima, *in vivo* o *in vitro*, a una cantidad inhibidora de un compuesto de Fórmula I o uno de sus metabolitos.

Una realización adicional de esta invención es un uso para tratar trastornos inmunológicos asociados con tirosina quinasas de células T o con tirosina quinasas de células B en un mamífero, comprendiendo dicho uso administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I.

Una realización adicional de esta invención es un uso para inhibir una quinasa wee-1, comprendiendo dicho uso exponer a dicha enzima, *in vivo* o *in vitro*, a una cantidad inhibidora de un compuesto de Fórmula I o uno de sus metabolitos.

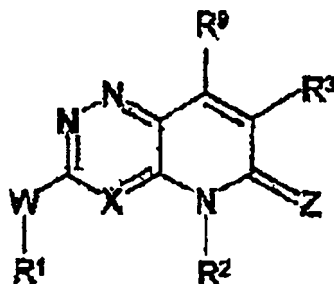
Una realización adicional de esta invención es un uso para tratar a sujetos que sufren enfermedades provocadas por virus tumorales de DNA tales como herpesvirus.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente.

- 5 Por otra parte, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para tratar o prevenir cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente.

Descripción detallada de la invención

- 10 La invención presenta compuestos que inhiben una variedad de quinasas, así, los compuestos son agentes útiles para tratar a sujetos que sufren enfermedades provocadas por la proliferación celular anormal y enfermedades del sistema inmunitario. Los compuestos dentro del alcance de la presente invención son inhibidores de una amplia variedad de quinasas como las quinasas dependientes de ciclina, tales como cdk2, cdc2 y cdk4, y especialmente de tirosina quinasas mediadas por factores de crecimiento, incluyendo las de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF),
15 factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento epidérmico (EGF), así como tirosina quinasas no receptoras tales como un gen transformante de la familia de retrovirus del sarcoma de Rous (Src), c-Src y Lck. Como inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, así como mediadas por factores de crecimiento y no receptoras, los compuestos de la presente invención son útiles para controlar trastornos proliferativos tales como cáncer, psoriasis, proliferación de células del músculo liso vascular asociada con aterosclerosis, retinopatía diabética y angiogénesis, estenosis vascular posquirúrgica y restenosis, y trastornos inmunológicos tales como asma, artritis reumatoide, diabetes autoinmune y rechazo de injertos asociado con la cirugía de trasplantes en mamíferos.



35 y sus sales farmacéuticamente aceptables,

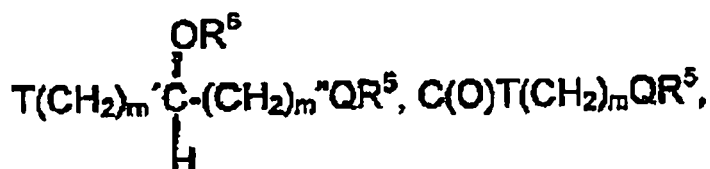
en donde:

- 40 W es NH, S, SO o SO₂;

X es N;

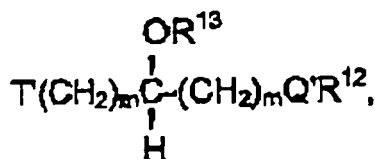
- 45 Z es O, S, o NR¹⁰,

- 50 cada uno de R¹, R² y R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, (CH₂)_nAr, COR⁴, (CH₂)_n-heteroarilo(C₃-C₅), (CH₂)_n-heterociclilo(C₃-C₆), alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀, en donde n es 0 - 6 y los grupos (CH₂)_nAr, (CH₂)_nheteroarilo, heterociclilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo están sustituidos opcionalmente por hasta 5 grupos seleccionados de NR⁵R⁶, N(O)R⁵R⁶, NR⁵R⁶R⁷Y, alquilo C₁-C₄, fenilo, (CH₂)_nheteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, fenoxi, tiol, tioalquilo C₁-C₄, halo, COR⁵, CO₂R⁵, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁵R⁶, SO₂R⁵, SO₃R⁵, PO₃R⁵, aldehído C₁-C₅, nitrilo, nitro, heteroariloxi C₃-C₆, T(CH₂)_mQR⁴,



- 60 NHC(O)T(CH₂)_mQR⁵, T(CH₂)_mC(O)NR⁵NR⁶ y T(CH₂)_mCO₂R⁵, en donde cada uno de m, m' y m'' es independientemente 1 - 6, T es O, S, NR⁷, N(O)R⁷, NR⁷R⁸Y o CR⁷R¹¹, y Q es O, S, NR¹¹, N(O)R¹¹ o N¹¹R⁸Y; donde los grupos Ar son fenilo, 1-naftilo y fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 grupos como los definidos anteriormente o seleccionados independientemente del grupo que consiste en tio, -COOR⁷ y T(CH₂)_mCO₂R⁴, en donde m es 1 a 6, T es O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁵R⁶Y o CR⁴R⁵, en donde R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describen anteriormente, y R⁷ es H, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ sustituido,

R^3 y R^9 son cada uno OH, $NR^{12}R^{13}$, $COOR^{12}$, OR^{12} , $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_nCOR^{12}$, $(CH_2)_nCOOR^{12}$, halo, SO_2NR^{12} , R^{13} , SO_3R^{12} , PO_3R^{12} , $T'(CH_2)_mQ'R^4$,



o según se define anteriormente para R^2 ,

en donde T' y Q' son como se definen anteriormente para T y Q , respectivamente;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido según se define anteriormente, alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $N(\text{alquilo } C_1-C_6)_1$ ó 2 , $(CH_2)_nAr$, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo C_3-C_6 y heteroarilo C_3-C_6 , donde los grupos Ar son fenilo, 1-naftilo y fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 grupos independientemente según se definen anteriormente o seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_4 , tio, tio-alquilo(C_1-C_{10}), hidroxi, $-COOR^7$, amino de la fórmula $-NR^5R^6$, $CONR^5R^6$ y $T(CH_2)_mQR^4$, $T(CH_2)_mCO_2R^4$ en donde m es 1 a 6, T es O, S, NR^4 , $N(O)R^4$, NR^5R^6Y o CR^4R^5 , Q es O, S, NR^5 , $N(O)R^5$ o NR^5R^6Y , en donde R^4 , R^5 y R^6 son como se describen anteriormente, y R^7 es H, alquilo C_1-C_{10} o alquilo C_1-C_{10} sustituido,

o R^5 y R^6 , o R^7 y R^8 , o R^{12} y R^{13} junto con el nitrógeno al que están ligados forman opcionalmente un anillo que tiene 3 a 7 átomos de carbono y dicho anillo contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, nitrógeno sustituido con alquilo C_1-C_{10} o $(CH_2)_nPh$, en donde n es 0, 1, 2 ó 3, oxígeno, azufre y azufre sustituido con alquilo C_1-C_{10} o $(CH_2)_nPh$, en donde n es 0, 1, 2 ó 3;

o, cuando R^5 y R^6 , o R^7 y R^8 , o R^{12} y R^{13} junto con el nitrógeno al que están ligados forman un anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_3 , OH, OR^{14} , $NR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_mOR^{14}$, $(CH_2)_mNR^{14}R^{15}$, $T''-(CH_2)_mQ''R^{14}$, $CO-T''-(CH_2)_mQ''R^{14}$, $NH(CO)T''(CH_2)_mQ''R^{14}$, $T''-(CH_2)_mCO_2R^{14}$ o $T''(CH_2)_mCONR^{14}R^{15}$, en donde T'' y Q'' son como se definen anteriormente para T y Q ;

R^6 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ; e

Y es ion conjugado halo;

y en donde los grupos “heteroarilo” o “heteroarilo C_3-C_9 ” tienen de 3 a 9 átomos de anillo, de 1 a 4 de los cuales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, S y N, o el heteroarilo se selecciona de 2-piridilo, 3-benzotienilo, 2-furanilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol, piridilo;

en donde “heterociclilo” o “heterociclilo C_3-C_8 ” significa un grupo cicloalquilo que también tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o NR_2 .

Grupos preferidos de los compuestos de Fórmula I son aquellos en los que: (a) W es NH; (b) X es N; (c) Z es O; (d) R^1 es cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido; (e) R^2 es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; (f) R^9 es hidrógeno o alquilo; y (d) R^1 es cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido; o, más preferiblemente, R^3 es hidrógeno; o (h) sus combinaciones.

Otros grupos preferidos de los compuestos de Fórmula I son aquellos en los que: (a) W es NH; (b) X es N; (c) Z es NR^{10} ; (d) R^2 es hidrógeno; (d) R^1 es cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido; (f) R^9 es hidrógeno o alquilo; y (g) R^3 es hidrógenocicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido; o (h) sus combinaciones.

Un grupo adicional de compuestos de la Fórmula I son aquellos en los que: (a) W es NH; (b) X es CH; (c) Z es O o NR^{10} ; (d) R^1 es cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido; (e) R^2 es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; o, alternativamente, R^2 es hidrógeno; (f) R^9 es hidrógeno o alquilo; y (g) R^3 es hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido; o (h) sus combinaciones.

Otro grupo de compuestos de la Fórmula I son aquellos en los que: (a) W es NH; (b) X es N; (c) Z es O o NR^{10} y R^3 es H o arilo o piridilo sustituido; (d) R^9 es hidrógeno; (e) Z es O y R^2 es Me, Et, Pr, *i*-Pr, *i*-Bu, *i*-pentilo o cicloalquilo C_3-C_7 ; (f) X es CH; (g) R^9 es metilo; (h) R^2 es cicloalquilo y R^9 es heterociclilo; (i) R^3 es $(CH_2)_nAr$; o (j) sus combinaciones. En un grupo especialmente preferido de compuestos, Z es O y R^2 es ciclopentilo o etilo.

En otros grupos preferidos adicionales de compuestos de Fórmula I: (h) Z es O, W es NH y R^1 es alquilo, alquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido; (i) Grupos fenilo sustituido R^1 preferidos incluyen

ES 2 296 695 T3

4-piperidinilo y 4-morfolino (con o sin sustitución), 4-(2-dietilaminoetoxi), 4-pirrol, 4-pirazol y 4-(4-piperazin sustituido-1-ilo); (j) Z es O, y R¹ es fenilo sustituido con hidroxilo, alcoxi, NR⁵R⁶, o T(CH₂)_mQR⁴. En compuestos más preferidos, Z es O y R¹ es piridilo sustituido con NR⁵R⁶ o T(CH₂)_mQR⁴; o Z es O y R³ es fenilo sustituido con hidroxilo, alcoxi, NR⁵R⁶ o T(CH₂)_mQR⁴.

5 Los compuestos de Fórmula I en la que W es S, SO o SO₂ son especialmente útiles como productos intermedios que conducen a compuestos en los que W es NH, pero tales compuestos también presentan actividad inhibidora contra quinasas y tirosina quinasas dependientes de ciclina.

10 A no ser que se indique expresamente otra cosa, las siguientes definiciones se cumplen a lo largo de esta descripción.

“Alquilo” o “alquilo C₁-C₁₀” significa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono (a no ser que se indique otra cosa) e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *n*-hexilo. El término “alquilo C₁-C₁₀” incluye dentro de su definición, por ejemplo, los términos “alquilo C₁-C₃”, “alquilo C₁-C₄” y “alquilo C₁-C₆”.

“Halo” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

20 “Alquenilo” o “alquenilo C₂-C₁₀” significa radicales hidrocarbonados lineales y ramificados que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces e incluye etenilo, 3-buten-1-ilo, 2-etenilbutilo, 3-hexen-1-ilo, 3,6-octadien-1-ilo.

25 El término “alquenilo C₂-C₁₀” incluye dentro de su definición, por ejemplo, los términos “alquenilo C₂-C₄” y “alquenilo C₂-C₆”.

30 “Alquinilo” o “alquinilo C₂-C₁₀” significa radicales hidrocarbonados lineales y ramificados que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y uno o dos triples enlaces e incluye etinilo, 3-butin-1-ilo, propinilo, 2-butin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, 3,6-octadien-1-ilo. El término “alquinilo C₂-C₁₀” incluye dentro de su definición, por ejemplo, los términos “alquinilo C₂-C₄” y “alquinilo C₂-C₆”.

35 “Cicloalquilo” o “cicloalquilo C₃-C₁₀” significa un grupo hidrocarbilo monocíclico o policíclico tal como ciclopropilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclobutilo, adamantilo, norpinanilo, decalinilo, norbornilo, ciclohexilo y ciclopentilo. Tales grupos pueden estar sustituidos con grupos tales como hidroxilo, ceto.

También se incluyen anillos en los que 1 a 3 heteroátomos reemplazan a carbonos. Tales grupos se denominan “heterociclilo” o “heterociclilo C₃-C₆”, que significa un grupo cicloalquilo que también tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o NR₂, siendo ejemplos oxiranilo, pirrolidinilo, piperidilo, tetrahidropirano y morfolina. El término “cicloalquilo C₃-C₁₀” incluye dentro de su definición, por ejemplo, los términos “cicloalquilo C₃-C₈” y “cicloalquilo C₃-C₆”. El término “heterociclilo C₃-C₆” incluye dentro de su definición, por ejemplo, el “heterociclilo C₃-C₅”.

40 “Alcoxi” o “alcoxi C₁-C₄” se refiere a los grupos alquilo mencionados anteriormente unidos a través de oxígeno, ejemplos de los cuales incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi. Además, alcoxi se refiere a poliéteres tales como -O-(CH₂)₂-O-CH₃.

Los grupos “alcanoílo” son alquilo conectado a través de un carbonilo, es decir, C₁-C₉-C(O)-. Estos grupos incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo.

50 “Acilo” significa un grupo alquilo o arilo (Ar) unido a través de un grupo carbonilo, es decir, R-C(O)-. Por ejemplo, acilo incluye un alcanoílo C₁-C₁₀, incluyendo alcanoílo sustituido, en el que la porción alquílica puede estar sustituida con NR⁴R⁵ o un grupo carboxílico o heterocíclico. Grupos acilo típicos incluyen acetilo, benzoílo.

55 Los grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi y alquinilo descritos anteriormente están opcionalmente sustituidos, preferiblemente, con 1 a 3 grupos seleccionados de NR⁵R⁶, N(O)R⁵R⁶, NR⁵R⁶R⁷Y, alquilo C₁-C₄, fenilo, fenilo sustituido, tio-alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi C₁-C₁₀, hidroxilo, carboxi, alcoxi(C₁-C₁₀)-carbonilo, halo, nitrilo, cicloalquilo y un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, nitrógeno sustituido, oxígeno y azufre. Nitrógeno sustituido significa nitrógeno que tiene alquilo C₁-C₁₀ o (CH₂)_nPh donde n es 0, 1, 2 ó 3. Azufre sustituido significa azufre que tiene alquilo C₁-C₁₀ o (CH₂)_nPh donde n es 0, 1, 2 ó 3. También está comprendida la sustitución perhalo y polihalo.

60 Ejemplos de grupos alquilo sustituido incluyen 2-aminoetilo, pentacloroetilo, trifluorometilo, 2-dietilaminoetilo, 2-dimetilaminopropilo, etoxicarbonilmetilo, 3-fenilbutilo, metanilsulfanilmetilo, metoximetilo, 3-hidroxipentilo, 2-carboxibutilo, 4-clorobutilo, 3-ciclopropilpropilo, pentafluoroetilo, 3-morfolinopropilo, piperazinilmetilo y 2-(4-metilpiperazinil)etilo.

Ejemplos de grupos alquinilo sustituido incluyen 2-metoxietinilo, 2-etilsulfaniletinilo, 4-(1-piperazinil)-3-(butinilo), 3-fenil-5-hexinilo, 3-dietilamino-3-butinilo, 4-cloro-3-butinilo, 4-ciclobutil-4-hexenilo.

Grupos alcoxi sustituido típicos incluyen 2-aminoetoxi, trifluorometoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-etoxicarboniletoxi, 3-hidroxipropoxi, 6-carboxihexiloxi.

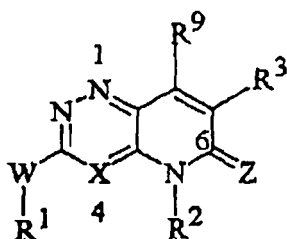
Ejemplos adicionales de grupos alquilo, alqueno y alquino sustituidos incluyen dimetilaminometilo, carboximetilo, 4-dimetilamino-3-buten-1-ilo, 5-etilmetilamino-3-pentin-1-ilo, 4-morfolinobutilo, 4-tetrahidropiridinilbutilo, 3-imidazolidin-1-ilpropilo, 4-tetrahidrotiazol-3-il-butilo, fenilmetilo, 3-clorofenilmetilo,

Los términos Ar y arilo se refieren a grupos aromáticos no sustituidos y sustituidos. Los grupos "heteroarilo" o "heteroarilo C₃-C₉" tienen de 3 a 9 átomos de anillo, de 1 a 4 de los cuales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, S y N. Los grupos heteroarilo preferidos tienen 1 ó 2 heteroátomos en un anillo aromático de 5 ó 6 miembros. Sistemas de anillo aromático mono- y bi-cíclicos se incluyen en la definición de arilo y heteroarilo. Grupos arilo y heteroarilo típicos incluyen fenilo, 3-clorofenilo, 2,6-dibromofenilo, 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-benzotienilo, 2,4,6-tribromofenilo, 4-etil-2-benzotienilo, 2-furanilo, 3,4-dietil-2-furanilo, 1-naftilo, 4,7-dicloro-2-naftilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol. Un grupo heteroarilo especialmente preferido es el piridilo. El término "heteroarilo C₃-C₉" incluye dentro de su definición, por ejemplo, los términos "heteroarilo C₃-C₆" y "heteroarilo C₃-C₅".

Los términos "ariloxi" y "heteroariloxi", tales como fenoxi y heteroariloxi C₃-C₆, se refieren a los grupos arilo y heteroarilo, respectivamente, mencionados anteriormente unidos a través de oxígeno.

Grupos Ar preferidos son fenilo y fenilo sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, tio, tioalquilo, hidroxilo, -COOR⁷, amino de la fórmula -NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶ y T(CH₂)_mQR⁴ o T(CH₂)_mCO₂R⁴ en donde m es 1 a 6, T es O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁵R⁶Y o CR⁴R⁵, Q es O, S, NR⁵, N(O)R⁵ o NR⁵R⁶Y, en donde R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describen anteriormente, y R⁷ es H, alquilo o alquilo sustituido, por ejemplo, metilo, 2-aminoetilo, tricloroetilo, difenilmetilo. Los grupos alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos como se define anteriormente. Por ejemplo, grupos típicos son carboxialquilo, alkoxycarbonilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi y alcóxialquilo.

El compuesto de la invención se nombrará en la presente memoria de acuerdo con las siguientes asignaciones de posición.



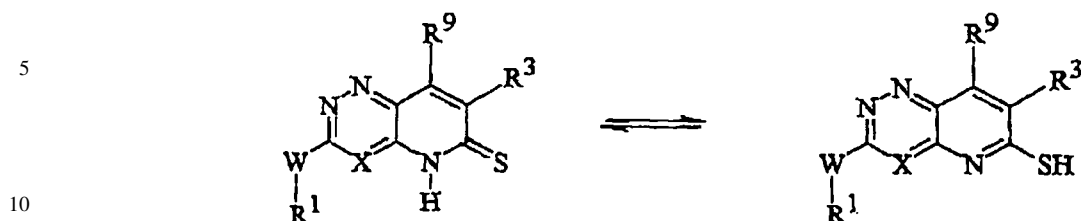
Será apreciado por los expertos en la técnica que los compuestos definidos por la Fórmula I pueden existir en formas tautómeras. Por ejemplo, un compuesto 6-ceto puede tautomerizarse hasta un 6-enol cuando R² es hidrógeno como sigue:



De forma similar, los compuestos 6-imino pueden tautomerizarse en compuestos 6-amino como sigue:



Las 6-tionas pueden tautomerizarse en tioles como sigue:



Todas las formas tautómeras de los compuestos se contemplan y se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas, son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén englobadas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula I son capaces de formar además formulaciones farmacéuticamente aceptables que comprenden sales, incluyendo, pero no limitadas a, sales por adición de ácidos y/o sales básicas, solvatos y N-óxidos. Esta invención también proporciona formulaciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo. Todas estas formas están dentro de la presente invención.

Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono- y di-carboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Tales sales incluyen así sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos tales como arginato, gluconato, galacturonato, y similares; véase, por ejemplo, Berge y otros, "Pharmaceutical Salts", J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66:1-19.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, produciendo la sal de manera convencional. La forma de base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren algo de sus respectivas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus respectivas bases libres para los fines de la presente invención. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables están formadas con metales o aminas, tales como hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, o de aminas orgánicas. Ejemplos de metales utilizados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaina; véase, por ejemplo, Berge y otros, anteriormente.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos se preparan al poner en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, produciendo la sal de manera convencional. La forma de ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren algo de sus respectivas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus respectivos ácidos libres para los fines de la presente invención.

El término sujeto significa todos los animales, preferiblemente mamíferos, incluyendo seres humanos. Ejemplos de sujetos o mamíferos incluyen seres humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas y cerdos.

El término tratar, para los propósitos de la presente invención, se refiere a la profilaxis o prevención, la mejora o la eliminación de una enfermedad o trastorno nombrado una vez que se ha establecido el trastorno.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar trastornos inmunológicos (por ejemplo, asma, trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide, trastornos autoinmunes tales como diabetes autoinmune, y rechazo de injertos asociado con la cirugía de trasplantes), cáncer (por ejemplo, leucemia y cáncer de pulmón, mama, próstata y piel, tal como melanoma) y otras enfermedades proliferativas incluyendo, pero no limitadas a, angiogénesis, retinopatía diabética, endometriosis, proliferación de células del músculo liso vascular, proliferación de células del músculo liso vascular asociada con aterosclerosis, estenosis vascular posquirúrgica, psoriasis, adhesiones quirúrgicas, degeneración macular, HSV, HIV, restenosis y aterosclerosis. Para utilizar un compuesto de la presente invención para

tratar el cáncer, a un paciente que tiene cáncer se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende el compuesto descrito.

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención inhiben eficazmente la proliferación y la migración de células del músculo liso vascular. La inhibición de la proliferación y/o la migración de células del músculo liso vascular se alcanza al administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I a un sujeto que necesite el tratamiento.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular y administrar en una amplia variedad de formas farmacéuticas orales y parenterales, incluyendo la administración transdérmica y rectal. Será reconocido por los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender como el componente activo un compuesto de Fórmula I o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables correspondientes.

Una realización adicional de esta invención es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo. Para preparar composiciones farmacéuticas con los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser bien sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, cápsulas planas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saporíferos, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material encapsulante.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido tal como talco o almidón que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las necesarias propiedades de aglutinación en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseado.

Las formulaciones de esta invención contienen preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% o más del compuesto activo. Vehículos adecuados incluyen carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Una forma preferida para el uso oral son las cápsulas, que incluyen la formulación del compuesto activo con un material encapsulante como vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo que está así en asociación con él. De forma similar, están incluidas las cápsulas planas y las pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, cápsulas planas y pastillas para chupar pueden utilizarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y se dispersa en la misma el componente activo homogéneamente, por ejemplo mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y de esta manera solidifica.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, tales como soluciones en agua o agua/propilenglicol. Para la inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución en una solución acuosa de polietilenglicol, solución salina isotónica, glucosa acuosa al 5% y similares. Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar al disolver el componente activo en agua y añadir colorantes, sabores, agentes estabilizantes y espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden elaborarse al dispersar el componente activo finamente dividido en agua y mezclar con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están previstas para convertirse, inmediatamente antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral. Estas formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes sintéticos y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares. Ceras, polímeros, micropartículas y similares pueden utilizarse para preparar formas de dosificación de liberación sostenida. Además, pueden emplearse bombas osmóticas para aportar el compuesto activo uniformemente a lo largo de un período prolongado. Los compuestos descritos también pueden formularse como polvos o líquidos para ser inhalados.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, cápsula plana o pastilla para chupar en sí mismos, o puede ser un número apropiado de una cualquiera de estas formas envasadas.

La dosis o cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I será generalmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis típicas para adultos serán de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg al día. La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria

puede variarse o ajustarse desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente aproximadamente 0,5 mg a 100 mg, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. Si se desea, la composición también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles. A un sujeto que necesite tratamiento con un compuesto de Fórmula I se le administra una dosificación de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 al día, ya sea individualmente o en múltiples dosis a lo largo de un período de 24 horas.

Los compuestos de la presente invención son capaces de unirse a e inhibir la actividad de proteínas que tienen la capacidad de fosforilar otras proteínas, tales como cdk's, PDGFr, FGFr, VEGF, c-Src, Lck y EGFr-FL. Los compuestos de esta invención inhiben esta fosforilación y por lo tanto pueden usarse como agentes antiproliferativos para el tratamiento de cáncer y/o restenosis y otras enfermedades proliferativas.

Debido a su actividad contra cdk's y otras quinasas, los compuestos de la presente invención también son herramientas de investigación útiles para estudiar el mecanismo de acción de esas quinasas, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Aunque las formas de la invención en la presente memoria constituyen realizaciones actualmente preferidas, son posibles muchas otras. No se pretende en la presente memoria mencionar todas las posibles formas equivalentes o ramificaciones de la invención. Se entiende que los términos usados en la presente memoria son meramente descriptivos en vez de limitativos, y los expertos en la técnica apreciarán que esos diversos cambios pueden realizarse sin apartarse del espíritu o el alcance de la invención.

Los siguientes compuestos ilustran realizaciones específicas proporcionadas por la presente invención, y los compuestos listados posteriormente están entre las realizaciones preferidas:

5-Ciclopentil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

5-Ciclopentil-8-metil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona,

4-(5-Ciclopentil-6-oxo-5,6-dihidro-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-3-ilamino)-bencenosulfonamida;

4-(5-Ciclopentil-8-metil-6-oxo-5,6-dihidro-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-3-ilamino)-bencenosulfonamida;

5-Ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

Amida de ácido 4-[4-(5-ciclopentil-6-oxo-5,6-dihidro-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-3-ilamino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico;

5-Ciclopentil-8-metil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

Amida de ácido 4-[4-(5-ciclopentil-8-metil-6-oxo-5,6-dihidro-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-3-ilamino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico;

5-Ciclopentil-3-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

Amida de ácido 4-[4-(5-ciclopentil-6-oxo-5,6-dihidro-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-3-ilamino)-fenil]-2,6-dimetil-piperazin-1-carboxílico;

5-Ciclopentil-3-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-metil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

Amida de ácido 4-[4-(5-ciclopentil-8-metil-6-oxo-5,6-dihidro-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-3-ilamino)-fenil]-2,6-dimetil-piperazin-1-carboxílico;

7-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(3,5-Dimetoxi-2-metil-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(3,3-Dimetoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

5-Ciclopentil-7-(3,5-dimetoxi-fenil)-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-5-ciclopentil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

5-Ciclopentil-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

5-Ciclopentil-7-(3,5-dimetoxi-2-metil-fenil)-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

ES 2 296 695 T3

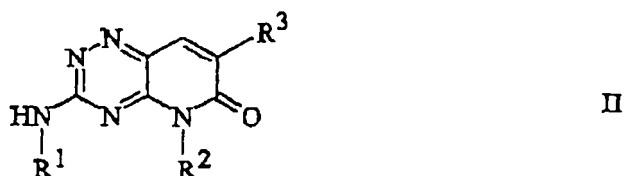
- 5-Ciclopentil-7-(3,5-dimetoxi-2,6-dimetil-fenil)-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 7-(2,6-Dimetoxi-piridin-4-il)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 5 7-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-c]-1,2,4-triazin-6-ona;
 7-(3,5-Dicloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 10 5-Ciclopentil-7-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 7-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-5-ciclopentil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 5-Ciclopentil-7-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 15 7-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 7-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 20 3-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamino]-7-(3,5-dimetoxi-2-metilfenil)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 3-(4-Dietilamino-butilamino)-7-((3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 3-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamino]-7-(3,5-dimetoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 25 onna;
 5-Ciclopentil-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-7-(3,5-dimetoxifenil)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 7-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-5-ciclopentil-3-[4-(2-dietilaminoetoxi)-fenilamino]-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-5-ona;
 30 zin-5-ona;
 5-Ciclopentil-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-5H-pirido[2,3-c]-1,2,4-triazin-6-ona;
 35 5-Ciclopentil-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-7-(3,5-dimetoxi-2-metil-fenil)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 5-Ciclopentil-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-7-(3,5-dimetoxi-2,6-dimetil-fenil)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 40 3-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamino]-7-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 7-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 45 7-(3,5-Dicloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-3-[4-(2-dietilaminoetoxi)-fenilamino]-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 7-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(4-dietilamino-butilamino)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 50 7-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(4-dietilamino-butilamino)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 3-(4-Dietilamino-butilamino)-7-(3,5-dimetoxi-2-metil-fenil)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 55 3-(4-Dietilamino-butilamino)-7-(3,5-dimetoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-etil-5H-pirido[2,3-c]-1,2,4-triazin-6-ona;
 5-Ciclopentil-3-(4-dietilamino-butilamino)-7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 7-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-5-ciclopentil-3-(4-dietilamino-butilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 60 5-Ciclopentil-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(4-dietilamino-butilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 5-Ciclopentil-3-(4-dietilamino-butilamino)-7-(3,5-dimetoxi-2-metil-fenil)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 65 5-Ciclopentil-3-(4-dietilamino-butilamino)-7-(3,5-dimetoxi-2,6-dimetil-fenil)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

ES 2 296 695 T3

3-(4-Dietilamino-butilamino)-7-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 7-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-3-(4-dietilamino-butilamino)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 5 7-(3,5-Dicloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-3-(4-dietilamino-butilamino)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
 5-Ciclopentil-3-(4-dietilamino-butilamino)-7-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona,
 7-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-5-ciclopentil-3-(4-dietilamino-butilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-
 10 ona;
 5-Ciclopentil-7-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-3-(4-dietilamino-butilamino)-5H-pirido[2,3-c]-1,2,4-tria-
 zin-5-ona;
 15 7-Acetil-5-ciclopentil-8-metil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
 Éster etílico de ácido 5-ciclopentil-8-metil-6-oxo-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,6-dihidro-pirido[2,3-e][1,2,4]
 triazin-7-carboxílico;
 20 7-Acetil-5-ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
 7-Bencil-5-ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
 7-Bencil-5-ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-ciclohexilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
 25 7-Bencil-5-ciclopentil-3-(4-dimetilamino-ciclohexilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
 7-Bromo-5-ciclopentil-3-{4-piperazin-1-il-fenilamino}-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
 30 7-Bromo-5-ciclopentil-8-metil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
 7-Bencil-5-ciclopentil-3-(1-propil-piperidin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
 7-Benziloxi-5-ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
 35 5-Ciclopentil-7-etil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
 5-Ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-7-propoxi-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
 40 5-Ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-7-o-tolilamino-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
 5-Ciclopentil-7-(4-metoxi-fenilamino)-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona; y
 5-Ciclopentil-7-(2-etoxi-etoxi)-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-c][1,2,4]triazin-6-ona.
 45 7-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-d-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona.
 3-(4-Dietilamino-butilamino)-7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona.

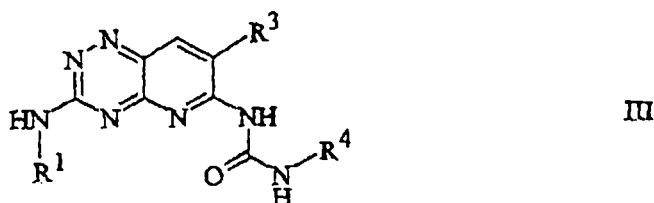
50 Los compuestos de Fórmula I en la que X es N o CH pueden prepararse de acuerdo con las síntesis esbozadas en los Esquemas 1-3. Aunque estos esquemas a menudo indican estructuras exactas, los expertos normales en la técnica apreciarán que los métodos se aplican ampliamente a compuestos análogos de Fórmula I, prestando la consideración apropiada a la protección y desprotección de grupos funcionales reactivos mediante métodos estándares para la técnica
 55 de la química orgánica. Por ejemplo, los grupos hidroxilo, para evitar reacciones secundarias no deseadas, generalmente necesitan convertirse en éteres o ésteres durante las reacciones químicas en otros sitios de la molécula. El grupo protector de hidroxilo se retira fácilmente para proporcionar el grupo hidroxilo libre. Los grupos amino y los grupos ácido carboxílico se derivan de forma similar para protegerlos contra reacciones secundarias no deseadas. Grupos protectores típicos y métodos para ligarlos y separarlos son descritos a fondo por Greene y Wuts en Protective Groups
 60 in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Nueva York, (2ª Ed., 1991), y McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, Nueva York 1973.

El Esquema 1 describe un método típico para la preparación de los compuestos de la invención ilustrados por la Fórmula II



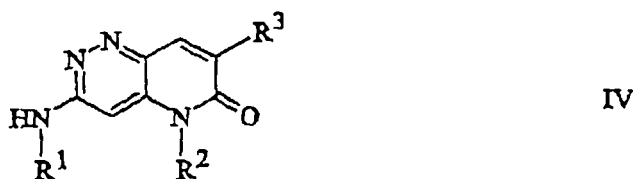
La síntesis comienza con el acoplamiento catalizado por ácido de cetomalonato de dietilo y tiosemircarbazida en etanol. Se añade sodio metálico a la reacción enfriada para completar la ciclación para proporcionar éster etílico de ácido 5-hidroxi-3-mercapto-1,2,4-triazin-6-carboxílico. La alquilación del azufre con un agente alquilante tal como yoduro de metilo y una base común tal como carbonato potásico en un disolvente como dimetilformamida proporciona éster etílico de ácido 5-hidroxi-3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-carboxílico. La transformación del grupo hidroxilo en cloro con cloruro de tionilo da un producto intermedio clave al que pueden añadirse grupos amino para proporcionar éster etílico de ácido 5-alquilamino-3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-carboxílico. La amina usada puede ser anhidra o estar en una solución acuosa, como con metil- o etil-amina o ciclopentilamina. El uso de hidróxido amónico acuoso proporciona la amina primaria correspondiente en la posición C-5. La conversión del grupo éster en un aldehído puede efectuarse mediante la reducción hasta el alcohol con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente como tetrahidrofurano seguido por oxidación suave con dióxido de manganeso para proporcionar 5-alquilamino-3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-carbaldehído. La ciclación se efectúa mediante la reacción de la triazina anterior con un agente tal como fenilacetronitrilo sustituido y una base tal como carbonato potásico en un disolvente como tetrahidrofurano. La hidrólisis de la imina en C-6 resultante bajo condiciones de reacción ácidas suaves da fenil-5-alquil-3-metilsulfanil-pirido-1,2,4-triazin-6-ona sustituida en 7. Finalmente, la fenil-5-alquil-3-amino-pirido-1,2,4-triazin-6-ona sustituida en 7 se obtiene mediante la reacción del compuesto de metiltio con una amina con o sin un disolvente. La temperatura y las condiciones requeridas para el desplazamiento dependen de la amina usada. Las aminas aromáticas, secundarias y terciarias requieren habitualmente temperaturas superiores que las aminas alifáticas primarias o las bencilaminas. Cuando se usan aminas aromáticas tales como anilina o aminopiridina, la reacción se efectúa habitualmente con la amina como el disolvente a altas temperaturas (por ejemplo, 80-150°C).

El Esquema 2 describe cómo puede prepararse otro grupo de compuestos preferidos de esta invención, ilustrados por la Fórmula III



si se usa amoníaco para desplazar el grupo cloro del éster etílico de ácido 5-cloro-3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-carboxílico para dar éster etílico de ácido 5-amino-3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-carboxílico. El aldehído se obtiene y se hace reaccionar con un fenilacetronitrilo sustituido como se describe anteriormente para proporcionar las 6-amino-piridotriazinas. Además, el grupo metiltio se desplaza como se describe anteriormente y el grupo amino en 6 de la 6-amino-7-fenil sustituido-3-amino sustituido-pirido-1,2,4-triazina se deriva mediante métodos estándares, por ejemplo alquilación o acilación, para proporcionar compuestos de Fórmula III.

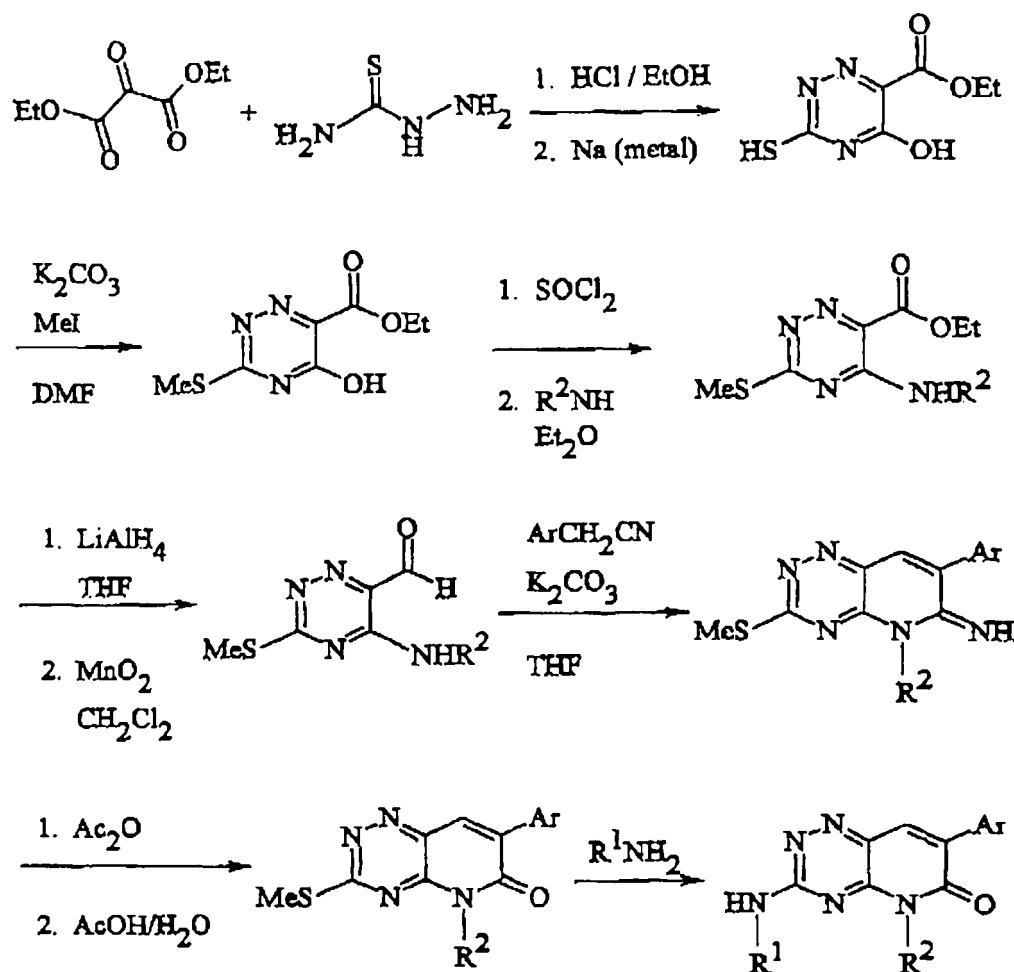
El Esquema 3 describe un método típico para la preparación de otro grupo más de compuestos de esta invención, ilustrados por la Fórmula IV



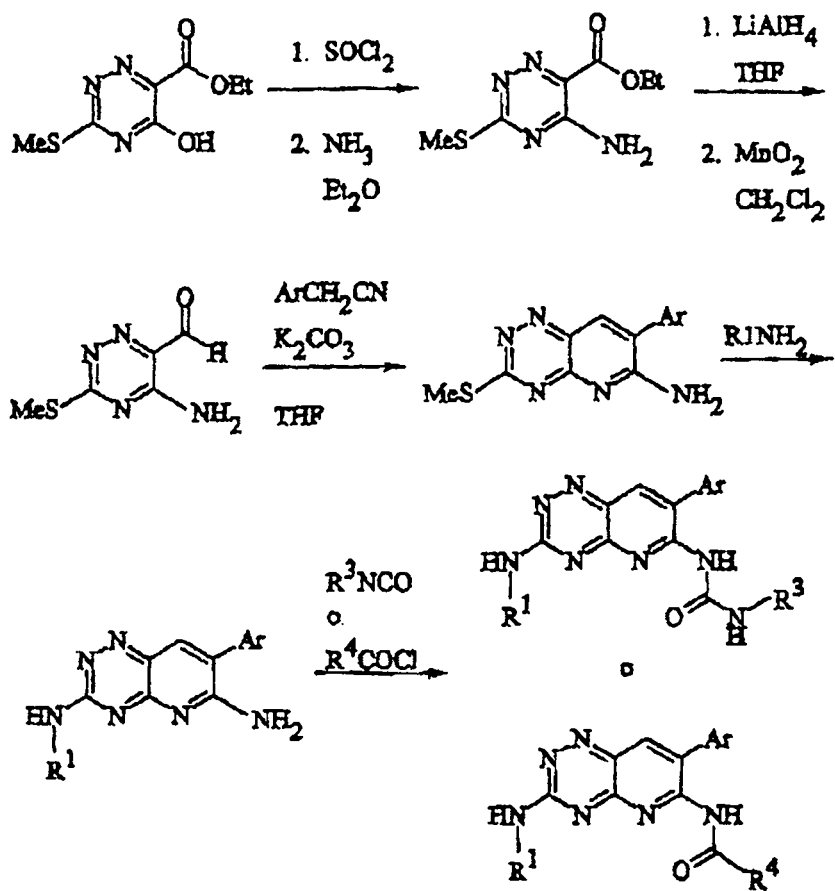
La síntesis comienza con el acoplamiento de hidrazina y el éster dialquílico de ácido cloromaleico seguido por la conversión de los grupos carbonilo resultantes en grupos cloro con oxicloruro de fósforo para dar la 3,4,6-tricloropiridazina. El desplazamiento del grupo cloro en C-4 con una amina primaria como etilamina o ciclopentilamina en un disolvente como éter dietílico o diclorometano a temperatura de reacción fría (por ejemplo por debajo de 0°C) seguido por el desplazamiento del grupo cloro en C-6 con otra amina primaria apropiada como anilina o 4-aminopiridina proporciona el producto intermedio en el que las posiciones C-4 y C-6 de la piridazina están apropiadamente sustituidas con grupos amino. El intercambio de halógeno del grupo cloro restante en C-3 por yodo en una reacción calentada con HI o DMSO o mediante la reacción de butil-litio y yodo da el producto intermedio yodado en 3 que se transforma en el carboxaldehído a través de una carbonilación catalizada por paladio utilizando monóxido de carbono e hidruro de tributilestaño. El 4,6-diaminopiridazin-3-carboxaldehído resultante se convierte a continuación en compuestos de Fórmula IV en la que R³ es H a través de condiciones de reacción de Horner-Emmons o en la que R es un sustituyente como un grupo arilo a través de condiciones de reacción aldólica tales como carbonato potásico en dimetilformamida o hidruro sódico en tetrahidrofurano.

Las pirido[2,3-c][1,2,4]triazinin-6-onas están disponibles a través de la ruta ilustrada en el Esquema 4. El aldehído intermedio procedente del Esquema 1 puede convertirse bajo condiciones de Horner Emmons o aldólicas en la piridotriazinona con diversos sustituyentes R₃. El desplazamiento directo del sulfuro con nucleófilos fuertes tales como aminas primarias o la conversión inicial del sulfuro en el cloruro seguida por desplazamiento de C1 producirá el producto final. Los compuestos con sustituyentes en R⁹ están disponibles de forma similar después de convertir en primer lugar el aldehído en una cetona a través de una secuencia de reacción de Grignard/oxidación. Los productos halogenados pueden convertirse además en éteres, ésteres, cetonas y aminas según se muestra en los Esquemas 5-8.

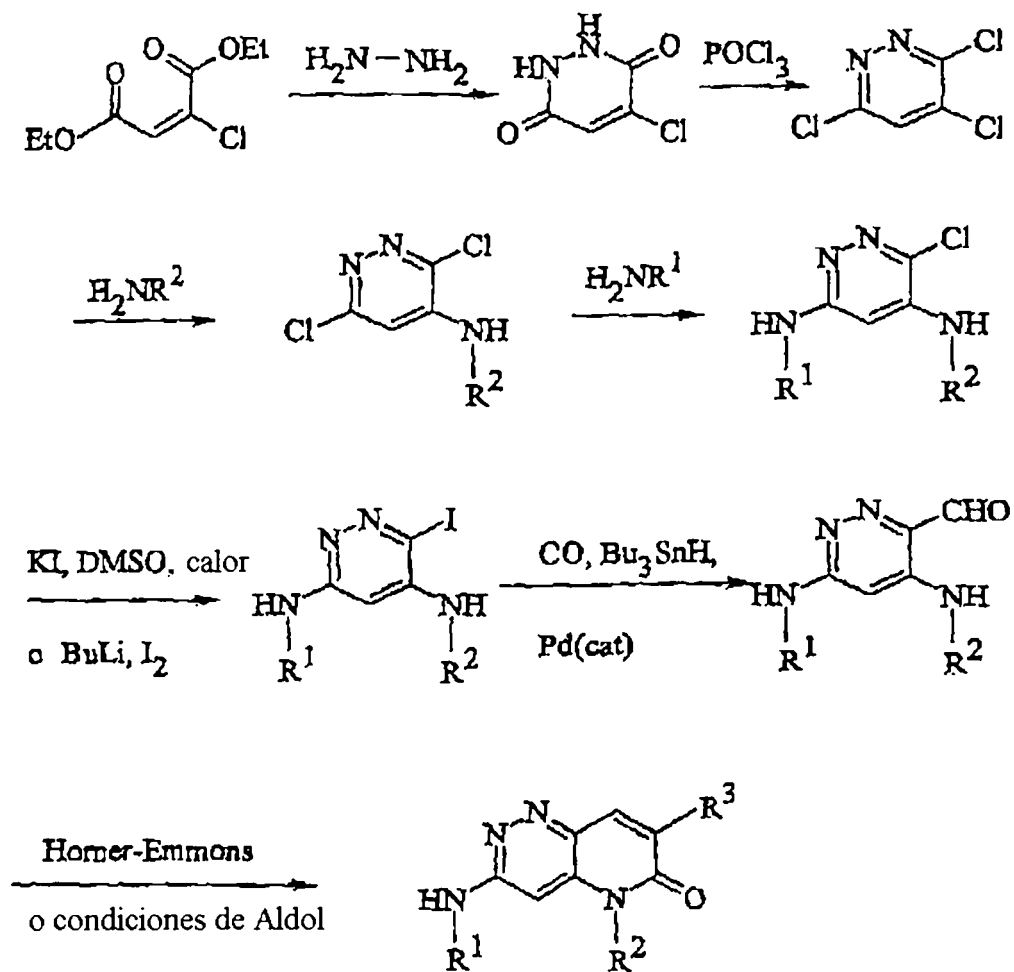
Esquema 1



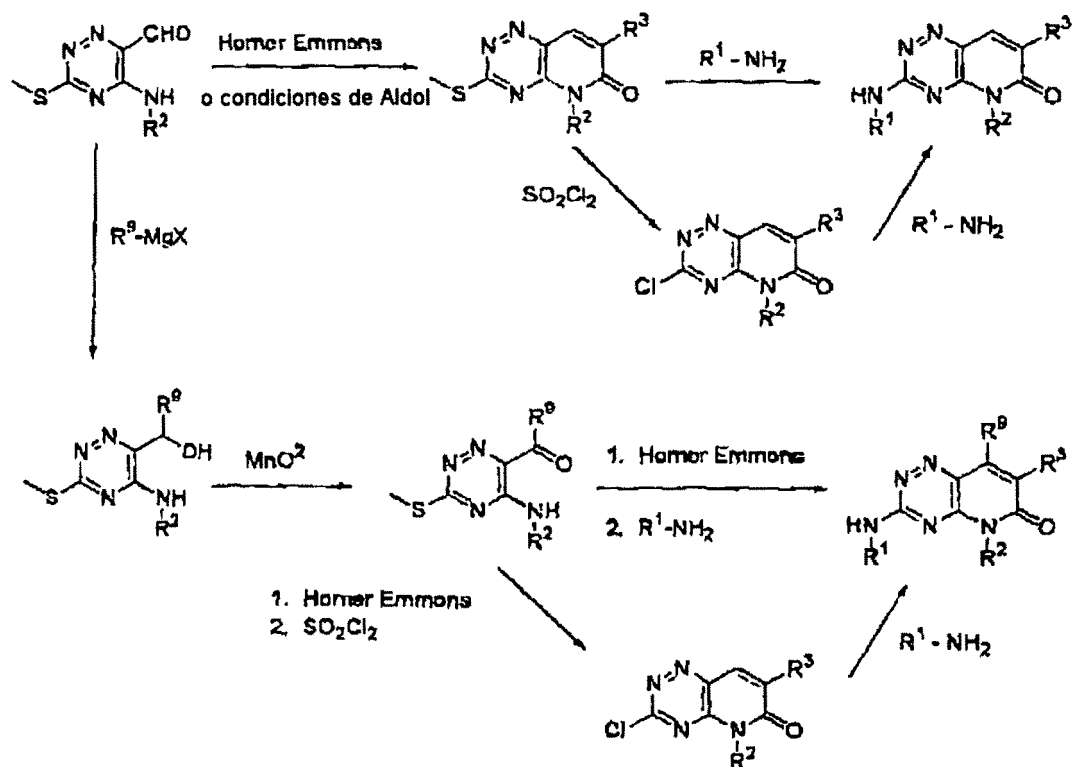
Esquema 2



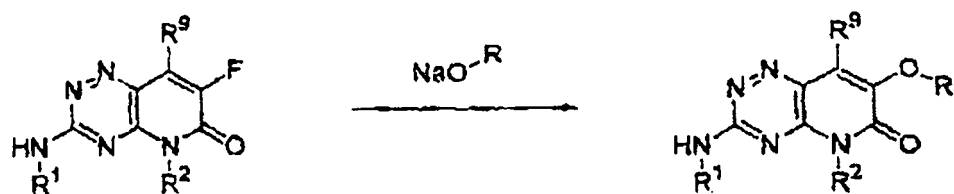
Esquema 3



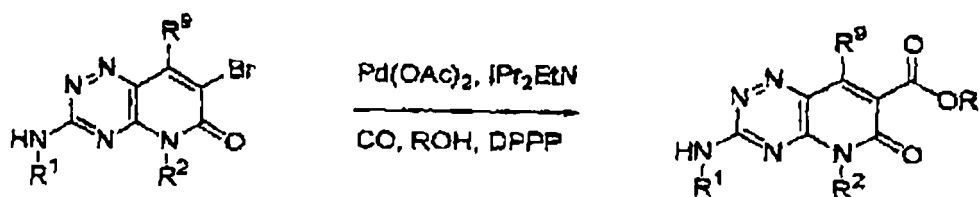
Esquema 4



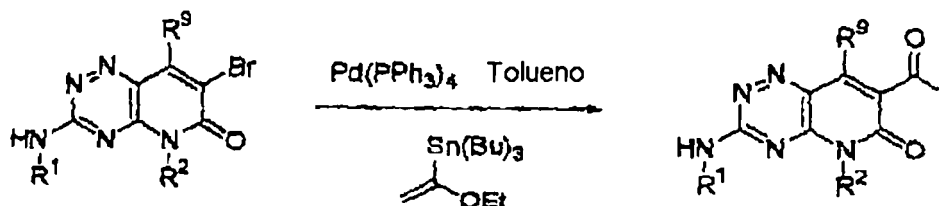
Esquema 5



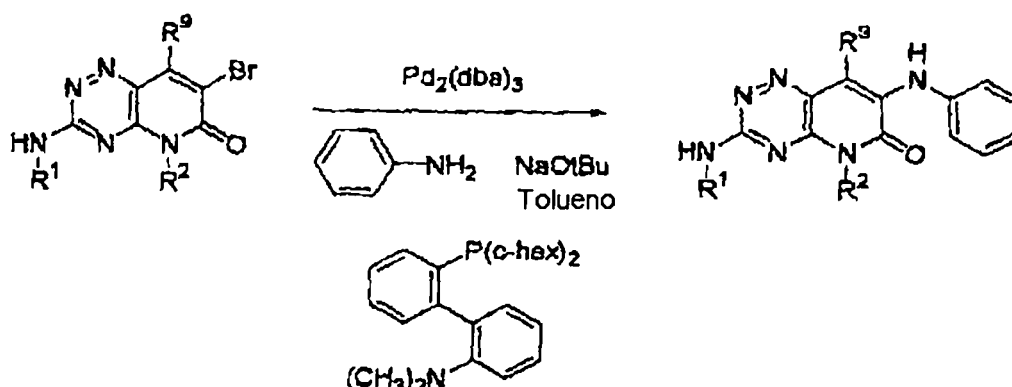
Esquema 6



Esquema 7



Esquema 8



Todos los compuestos descritos se purifican fácilmente mediante métodos estándares cuando se desea. Etapas de purificación típicas empleadas incluyen cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina. La elución se lleva a cabo generalmente usando disolventes comunes tales como acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, etanol, trietilamina y mezclas de tales disolventes. Otros procedimientos de purificación pueden emplearse de forma similar, incluyendo cristalización en disolventes comunes tales como metanol, etanol, éter dietílico, acetato de etilo y similares. A veces, tales cristalizaciones pueden proporcionar solvatos tales como un solvato de etanol, así como hidratos, y todos estos solvatos e hidratos se incluyen en el alcance de esta invención.

Los esquemas de reacción generales precedentes se describen adicionalmente mediante los siguientes ejemplos detallados que tienen solamente propósitos ilustrativos. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse variaciones y modificaciones sin violar el espíritu o el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Éster etílico de ácido 5-hidroxi-3-mercapto-1,2,4-triazin-6-carboxílico

A una solución a temperatura ambiente de 50,0 g (287,1 mmol, 43,8 ml) de cetomalonato de dietilo en 1,1 l de etanol se añadieron 26,2 g (287,1 mmol) de tiosemicarbazida. A esta reacción se añadieron 10,3 ml (124 mmol) de HCl concentrado. La mezcla de reacción se calentó a 50°C a 55°C durante 2 horas y a continuación se enfrió hasta 5°C.

A la mezcla de reacción anterior se añadieron cuidadosamente 9,45 g (410,5 mmol) de sodio metálico mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 40°C. La reacción era completa cuando todo el sodio se había disuelto. La mezcla de reacción se concentró casi hasta sequedad, se diluyó con 600 ml de acetato de etilo y se lavó con 205 ml de HCl 2N y a continuación con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. La fase acuosa se saturó con cloruro sódico sólido y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Esta última fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se combinó con la primera, se concentró y se secó bajo vacío doméstico para dar 52,8 g (91%) de un sólido amarillo. $Pf = 202-205^\circ C$ (desc.).

Ejemplo 2

Éster etílico de ácido 5-hidroxi-3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-carboxílico

A una solución a 0°C de 29,0 g (144,1 mmol) de éster etílico de ácido 5-hidroxi-3-mercapto-1,2,4-triazin-6-carboxílico en 75 ml de DMF se añadieron 14,4 g (144,1 mmol) de carbonato potásico. La mezcla de reacción se agitó

ES 2 296 695 T3

durante 1 hora y se añadieron 24,2 ml (389,2 mmol) de yoduro de metilo tan rápidamente como permitiera la efervescencia. El baño de hielo se retiró y la reacción se cubrió con un globo cargado con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de reacción se concentró bajo vacío. Se añadió bicarbonato sódico saturado hasta que no había más efervescencia, aproximadamente 225 ml. Esta fase acuosa se lavó 2 veces con acetato de etilo, se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl concentrado para ajustar el pH hasta 3-5. Esta fase combinada se extrajo 4 veces con diclorometano. El diclorometano se lavó con agua, a continuación salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. Las últimas trazas de disolventes incluyendo DMF se retiraron bajo alto vacío para dar 29,2 g de sólido amarillo-naranja. El residuo se trituró bajo 50 ml de acetato de etilo/hexano 2:3 durante varias horas, se filtró para dar 13,9 g (45%) de sólido blanquecino. $P_f=139-141^{\circ}\text{C}$.

RMN: de acuerdo con lo presentado en J. Huang, JOC 1985; 50:2294.

MS (APCI) $(m+1)/z$ 216.

Análisis calculado para $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

C, 39,06; H, 4,21; N, 19,52.

Encontrado: C, 38,95; H, 4,07; N, 19,40.

Ejemplo 3

Éster etílico de ácido 5-etilamino-3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-carboxílico

A 17,0 g (78,98 mmol) de éster etílico de ácido 5-hidroxi-3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-carboxílico se añadieron 86 ml (1184,7 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se calentó hasta 75°C durante 2 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió dos veces en tolueno y se concentró para dar un sólido amarillo-naranja, éster etílico de ácido 5-cloro-3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-carboxílico.

Por debajo de la superficie de una solución del producto en bruto anterior en 400 ml de éter dietílico se introdujo etilamina gaseosa durante 15 minutos. Después de la terminación de la reacción, basado en tlc sobre sílice: acetato de etilo/diclorometano 1:9, la mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con éter dietílico. El filtrado se concentró hasta un aceite oscuro que se solidificaba al reposar. El sólido se cromatografió sobre 700 g de sílice eluida con acetato de etilo/diclorometano/hexano 2:2:6 para dar 16,2 g (85%) de sólido amarillo.

Una porción del producto en bruto que se cristalizaba en etanol/agua daba la siguiente caracterización. MS (APCI) $(m+1)/z$ 243.

Análisis calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$:

C, 44,61; H, 5,82; N, 23,12.

Encontrado: C, 44,78; H, 5,82; N, 22,96.

Ejemplo 4

5-Etilamino-3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-carbaldehído

A una suspensión a temperatura ambiente de 5,1 g (133,7 mmol) de hidruro de litio y aluminio en 400 ml de THF anhidro se añadió una solución de 16,2 g (66,9 mmol) de éster etílico de ácido 5-etilamino-3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-carboxílico en 150 ml de THF. La reacción de agitó durante 6 horas a temperatura ambiente, momento en el cual se añadieron gota a gota aproximadamente 16 ml de una solución saturada de sulfato amónico mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 25°C con un baño de hielo. La mezcla de reacción se vuelve pesada con precipitado y se añadieron 200 ml de THF seguido por 5 ml más de sulfato amónico saturado. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos y se decantó. Los sólidos restantes se filtraron y se lavaron varias veces con un total de 1 l de THF caliente. La solución de THF combinada se concentró y se disolvió dos veces en diclorometano y se concentró para dar un semisólido naranja claro, (5-etilamino-3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-il)-metanol.

A una solución del producto en bruto anterior en 640 ml de diclorometano se añadieron 96 g (1,1 mol) de dióxido de manganeso y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de celita que se lavó bien con diclorometano y acetato de etilo. La solución orgánica combinada se concentró y el residuo oscuro se cromatografió sobre 500 g de sílice eluida con acetato de etilo/diclorometano 1:1 y a continuación acetato de etilo para dar 5,9 g (44%) del compuesto del epígrafe. MS (APCI) $(m+1)/z$ 199,1.

ES 2 296 695 T3

Ejemplo 5

7-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-etil-3-metilsulfanil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ilidenamina

5 A una solución de 5,0 g (25,2 mmol) de 5-etilamino-3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-carbaldehído en 125 ml de THF se añadieron 6,7 g (37,8 mmol) de 3,5-dimetoxifenilacetoneitrilo seguido por 17,4 g (126,1 mmol) de carbonato potásico. La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 2 días, se concentró bajo vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó tres veces con una solución saturada de bicarbonato sódico, una vez con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se decoloró con carbón vegetal, se filtró a través de celita y se concentró para
10 dar un aceite naranja oscuro. El aceite en bruto se cromatografió a través de sílice eluida con diclorometano/acetato de etilo/hexano 2:2:6 a 2:3:5 para dar 5,4 g (59%) del compuesto del epígrafe como un sólido amorfo amarillo. MS (APCI) (m+1)/z 358,1.

15 Análisis calculado para C₁₇H₁₉N₅O₂S:

C, 57,13; H, 5,36; N, 19,59.

Encontrado: C, 57,10; H, 5,32; N, 19,39.

20 Ejemplo 6

7-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-etil-3-metilsulfanil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona

25 A 4,7 g (13,2 mmol) de 7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-3-metilsulfanil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ilidenamina se añadieron 55 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche y la solución de color rojo muy oscuro se concentró bajo vacío doméstico a 40°C para dar un residuo pardo oscuro, N-[7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-3-metilsulfanil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-iliden]-acetamida. MS (APCI) (m+1)/z 400,1.

30 Se añadieron al residuo pardo oscuro 60 ml de ácido acético y la mezcla se calentó a 40°C a 50°C. Se añadieron a la mezcla de reacción 20 ml de agua y la mezcla se agitó a 50°C durante 2,5 horas y se concentró bajo vacío doméstico a 40°C. El residuo se disolvió en diclorometano/hexano, se concentró y se cromatografió en una columna de sílice Biotage de 7 x 15 cm con acetato de etilo/diclorometano/hexano 1:1:8 a 2,5:1:6,5 para dar 3,2 g (66%) del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. Una pequeña porción que cristalizaba en el disolvente de cromatografía se usó
35 para el análisis. MS (APCI) (m+1)/z 359,1.

Análisis calculado para C₁₇H₁₉N₅O₂S:

C, 56,97; H, 5,06; N, 15,63.

40 Encontrado: C, 56,98; H, 4,95; N, 15,59.

Ejemplo 7

3-(4-Dietilamino-butilamino)-7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona

A 300 mg (0,84 mmol) de 7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-3-metilsulfanil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona se añadieron 1,25 g (8,7 mmol) de N,N-dietilaminobutilamina. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1,5 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Un cristal seminal se añadió a la solución y se dejó durante la
50 noche. El material cristalino resultante se recogió, se lavó con éter dietílico/hexano 1:1 y se secó bajo vacío doméstico para dar 318 mg (83%) del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro. Pf = 120-121°C (desc); cuando se ponía en un aparato para determinar el punto de fusión. MS (APCI) (m+1)/z 455,2.

55 Análisis calculado para C₂₄H₃₄N₆O₃:

C, 63,41; H, 7,54; N, 18,49.

Encontrado: C, 63,51; H, 7,53; N, 18,58.

60 Ejemplo 8

7-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona

65 Una mezcla homogénea de 1,8 g (5,0 mmol) de 7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-3-metilsulfanil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona y 3,3 g (35,2 mmol) de 4-aminopiridina se calentó a 150°C durante 2 días en un recipiente de reacción sellado, tiempo durante el cual la 4-aminopiridina sublimada se reintrodujo en la mezcla de reacción. Al final de los 2 días, la 4-aminopiridina sublimada se retiró y la mezcla restante se trituró bajo metanol/cloroformo 1:9 a

temperatura ambiente y se filtró. El sólido se suspendió en 60 ml de cloroformo caliente mientras se añadía metanol para producir una solución casi homogénea que se filtró y se apartó durante 6 días. Los cristales se recogieron, se lavaron con cloroformo y se secaron bajo vacío doméstico para dar 610 mg (30%) del compuesto del epígrafe como plaquitas amarillas. Pf = 316-318°C (desc.).

MS (APCI) (m+1)/z 405,1.

Análisis calculado para $C_{21}H_{20}N_6O_3$:

C, 62,37; H, 4,98; N, 20,78.

Encontrado: C, 62,10; H, 4,83; N, 20,59.

Según se apunta anteriormente, los compuestos de esta invención son inhibidores de una variedad de quinasas y, de acuerdo con esto, son útiles para tratar y prevenir la aterosclerosis y otros trastornos proliferativos de las células como el cáncer. Los compuestos tienen baja toxicidad. Los compuestos se han evaluado en sistemas de ensayo utilizados habitualmente para medir el efecto inhibidor contra la actividad de quinasas y han demostrado actividad inhibidora contra una amplia variedad de quinasas, especialmente las tirosina quinasas. Los compuestos también pueden evaluarse en los ensayos utilizados para determinar la actividad contra quinasas dependientes de ciclina y se espera que demuestren actividades similares. Un ensayo típico, por ejemplo, mide la actividad inhibidora contra la enzima quinasa dependiente de ciclina D (cdk4/D). El ensayo de cdk4 se lleva a cabo como sigue.

Ensayo de Quinasa Dependiente de Ciclina 4 (cdk4)

Los ensayos enzimáticos para determinaciones de IC_{50} y evaluación cinética se realizan en placas de filtración de 96 pocillos (Millipore MADVN6550). El volumen total es 0,1 ml que contienen una concentración final de TRIS (tris [hidroximetil]-aminometano) 20 mM, a pH 7,4, NaCl 50 mM, ditiotritol 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, ATP 25 μM que contiene 0,25 μCi de $[^{32}P]ATP$, 20 ng de cdk4, 1 μg de retinoblastoma y diluciones apropiadas de un compuesto de la presente invención. Todos los componentes excepto el ATP se añaden a los pocillos y la placa se coloca sobre un mezclador para placas durante 2 minutos. La reacción se inicia al añadir $[^{32}P]ATP$ y la placa se incuba a 25°C durante 15 minutos. La reacción se termina mediante la adición de 0,1 ml de ácido tricloroacético (TCA) al 20%. La placa se mantiene a 4°C durante al menos 1 hora para permitir que el sustrato precipite. Los pocillos se lavan a continuación cinco veces con 0,2 ml de TCA al 10% y la incorporación de ^{32}P se determina con un contador de placas beta (Wallac Inc., Gaithersburg, MD).

Ensayos de Quinasas Dependientes de Ciclina (cdk2/ciclinaE, cdk2/ciclinaA, cdc2/ciclinaB)

Los ensayos enzimáticos para determinaciones de IC_{50} y evaluación cinética se realizaron en una placa filtrante de 96 pocillos (Millipore MADVN6550) en un volumen total de 0,1 ml de TRIS (tris[hidroximetil]aminometano) 20 mM, a pH 7,4, NaCl 50 mM, ditiotritol 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, ATP 12 mM que contiene 0,25 μCi de $[^{32}P]ATP$, 20 ng de enzima (bien cdk2/ciclinaE, bien cdk2/A o bien cdc2/ciclinaB), 1 μg de retinoblastoma y diluciones apropiadas del compuesto de la invención particular. Todos los componentes excepto el ATP se añadieron a los pocillos y la placa se colocó sobre un mezclador para placas durante 2 minutos. La reacción se comenzó mediante la adición de $[^{32}P]ATP$ y la placa se incubó a 25°C durante 15 minutos. La reacción se terminó mediante la adición de 0,1 ml de TCA al 20%. La placa se mantuvo a 4°C durante al menos 1 hora para permitir que el sustrato precipitara. Los pocillos se lavaron a continuación cinco veces con 0,2 ml de TCA al 10% y la incorporación de ^{32}P se determinó con un contador de placas beta (Wallac Inc., Gaithersburg, MD).

Los ensayos usados para determinar la actividad contra enzimas cdk6/D₂ y cdk6/D₃ se llevaron a cabo de una manera similar a la descrita anteriormente para cdk4, simplemente al emplear la enzima cdk6 apropiada.

Los compuestos de Fórmula I han mostrado buena actividad inhibidora contra ciertas enzimas tirosina quinasa receptoras de factores de crecimiento, incluyendo la de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento (PDGF) derivado de plaquetas. Los ensayos usados para determinar estas actividades se llevaron a cabo como sigue:

Ensayos de Tirosina Quinasas Receptoras de PDGF y FGF

cDNAs de longitud completa para las tirosina quinasas receptoras de PDGF- β de ratón y FGF-1 (flg) humano se obtuvieron de J. Escobedo y se prepararon como se describe en J. Biol. Chem., 1991;262:1482-1487. Se diseñaron cebadores de PCR para amplificar un fragmento de DNA que codifica para el dominio de tirosina quinasa intracelular. El fragmento se insertó en un vector de baculovirus, se cotransfectó con DNA de AcMNPV y el virus recombinante se aisló. Células de insecto SF9 se infectaron con el virus para sobreexpresar la proteína y el lisado celular se usó para el ensayo. Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos (100 μL /incubación/pocillo) y las condiciones se optimizaron para medir la incorporación de ^{32}P a partir de γ - ^{32}P -ATP en un sustrato de copolímero de glutamato-tirosina. Brevemente, se añadieron a cada pocillo 82,5 μl de tampón de incubación que contenía Hepes 25 mM (pH 7,0), NaCl 150 mM, Triton X-100 al 0,1%, PMSF 0,2 mM, Na_3VO_4 0,2 mM, $MnCl_2$ 10 mM y 750 $\mu g/ml$ de poli

(glutamato-tirosina (4:1)), seguido por 2,5 μ l de inhibidor y 5 μ l de lisado enzimático (7,5 μ g/ μ l de FGF-TK o 6,0 μ g/ μ l de PDGF-TK) para iniciar la reacción. Después de una incubación de 10 minutos a 25°C, se añadieron a cada pocillo 10 ml de γ^{32} P-ATP (0,4 μ Ci más ATP 50 μ M) y las muestras se incubaron durante 10 minutos adicionales a 25°C. La reacción se terminó mediante la adición de 100 μ l de ácido tricloroacético (TCA) al 30% que contenía pirofosfato sódico 20 mM y la precipitación de material sobre esterillas de fibra de vidrio (Wallac). Los filtros se lavaron tres veces con TCA al 15% que contenía pirofosfato sódico 100 mM y la radiactividad retenida sobre los filtros se contó en un lector Wallac 1250 Betaplate. La actividad no específica se definió como la radiactividad retenida sobre los filtros después de la incubación de muestras con tampón solo (sin enzima). La actividad enzimática (enzima más tampón) se definió como la actividad total menos la actividad no específica. La concentración de un compuesto que inhibía la actividad específica en 50% (IC₅₀) se determinó basándose en la curva de inhibición.

La familia Src (el gen transformante del retrovirus del sarcoma de Rous) de proteína quinasas no receptoras, que contienen todas un dominio SH2, está implicada en un número de rutas de señalización celular. Por ejemplo, Src está implicada en la señalización de receptores de factores de crecimiento; la señalización mediada por integrinas; la activación de células T y B y la activación de osteoclastos. Se sabe que el dominio SH2 de Src se une a varias tirosina quinasas receptoras y no receptoras clave tales como tirosina quinasas que contienen receptores para PDGF, EGF, HER2/Neu (una forma oncogénica de EGF), FGF, quinasa de adhesión focal, proteína p130 y proteína p68. Además, se ha observado que pp60c-Src está implicada en la regulación de la síntesis de DNA, la mitosis y otras actividades celulares.

Así, sería útil tener compuestos que inhibieran la unión de proteínas que contienen un dominio SH2 a proteínas fosforiladas cognadas, ya que la inhibición de la unión de proteínas que contienen un dominio SH2 a proteínas fosforiladas cognadas puede usarse para tratar enfermedades proliferativas tales como cáncer, osteoporosis, inflamación, alergia, restenosis y enfermedad cardiovascular, que se basan todas en la transducción de señales que implica proteínas que contienen un dominio SH2 que se une a proteínas fosforiladas durante el procedimiento de señalización celular.

El ensayo usado para determinar la actividad inhibidora de los compuestos de la invención contra proteína quinasa Src celular (c-Src) se lleva a cabo como sigue:

La quinasa c-Src se purifica de lisados de células de insecto infectadas con baculovirus usando un anticuerpo monoclonal anti-peptídico dirigido contra los aminoácidos N-terminales (aminoácidos 2-17) de c-Src. El anticuerpo, enlazado covalentemente a cuentas de látex de 0,65 μ m, se añade a una suspensión de tampón de lisis para células de insecto comprendido por NaCl 150 mM, Tris 50 mM pH 7,5, DTT 1 mM, NP-40 al 1%, EGTA 2 mM, vanadato sódico 1 mM, PMSF 1 mM, 1 μ g/ml de cada una de leupeptina, pepstatina y aprotinina. El lisado de células de insecto que contiene proteína de c-Src se incuba con estas cuentas durante 3 a 4 horas a 4°C con rotación. Al final de la incubación del lisado, las cuentas se enjuagan tres veces en tampón de lisis, se resuspenden en tampón de lisis que contiene 10% de glicerol y se congelan. Estas cuentas de látex se descongelan, se enjuagan tres veces en tampón de ensayo (Tris 40 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM) y se suspenden en el mismo tampón. En una placa de 96 pocillos Millipore con fondo de membrana de polivinilideno de 0,65 μ m se añaden los componentes de la reacción: 10 μ l de cuentas con c-Src, 10 μ l de sustrato de poliGluTyr a 2,5 mg/mL, ATP 5 μ M que contiene 0,2 μ Ci de 32 P-ATP marcado, 5 μ l de DMSO que contiene inhibidores o como un control de disolvente y tampón para formar el volumen final de 125 μ l. La reacción se inicia a temperatura ambiente mediante la adición del ATP y se extingue 10 minutos más tarde mediante la adición de 125 μ l de TCA al 30%, pirofosfato sódico 0,1 M durante 5 minutos sobre hielo. La placa se filtra a continuación y los pocillos se lavan con dos partes alícuotas de TCA al 15%, pirofosfato 0,1 M. Los filtros se troquelan a continuación, se cuentan en un contador de centelleo de líquidos y los datos se examinan con respecto a la actividad inhibidora en comparación con un inhibidor conocido tal como erbstatina. El método también se describe en J. Med. Chem., 1994; 37:598-609.

La actividad de inhibición de los compuestos de los Ejemplos 7 y 8 también se evaluó usando el fluoroinmunoensayo de lantánidos mejorados disociados (DELFI) (Frank Loganzo y Carolyn Harady. A sensitive, time-resolved fluorometric assay for the detection of inhibitors of phosphotyrosine kinases. *American Biotechnology Laboratory*, diciembre de 1998). Placas de DELFIA (EG&G Wallac, Gaithersburg, MD) se revistieron durante la noche con poli Glu Tyr (4:1) (Sigma, St. Louis, MO) a temperatura ambiente, se lavaron (reactivo de lavado de DELFIA, EG&G Wallac), y se mancharon con 1 μ l de dilución de inhibidor o control de vehículo de DMSO por pocillo. En algunos casos, la quinasa se autofosforiló antes del análisis al incubarse 45 minutos a 4°C en presencia de ATP 4 mM y MgCl₂ 25 mM. Una reacción para el ensayo de quinasa de 100 μ l típica contenía Tris 20 mM (pH 7,5), MgCl₂ 20 mM, NaCl 50 mM, DTT 5 mM, ATP 200 μ M e inhibidores de proteasas (minitables de cóctel de inhibidores de proteasas libres de EDTA, Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN), ATP 40 μ M y una concentración apropiada de inhibidor. Se dejó que la reacción continuara durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavaron, se bloquearon 30 minutos a temperatura ambiente (albúmina de suero bovino al 5% en tampón de ensayo de DELFIA, EG&G Wallac) y se lavaron. Cien microlitros de anticuerpo antifosfotirosina conjugado a europio en tampón de ensayo de DELFIA se añadieron a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 1 hora y se decantaron. Se añadieron cien microlitros de solución de mejora de DELFIA (EG&G Wallac) y la fluorescencia resuelta en el tiempo de las reacciones se determinó usando un contador multimarca VICTOR2 1420 (EG&G Wallac). Los compuestos se probaron de 10 a 0,0001 μ M. Se usó c-Src (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY) en 3 unidades por reacción. Los dominios de quinasa de FGFR-1, VEGFR-2, Lck y PDGF se purificaron de sistemas de expresión de vectores baculovirales y se usaron en los ensayos en 20 nM. Los resultados de la actividad de inhibición de los compuestos de los Ejemplos 7 y 8 se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo	FGFR (IC ₅₀ =μM)	(VEGF-2) (IC ₅₀ =μM)	PDGF (IC ₅₀ =μM)	Lck (K _i =μM)	c-Src (IC ₅₀ =μM)
7	6,04		>50		10.57
8	1.22	0,35	>50	>4	>4

Los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar trastornos proliferativos celulares relacionados con la angiogénesis y se han evaluado en un ensayo *in vitro* de células endoteliales de vena umbilical humana. El ensayo descrito posteriormente se usa para determinar los efectos antiproliferativos de los compuestos de la invención sobre células endoteliales de vena umbilical humana.

Ensayos de Proliferación Celular

Células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) (Clonetics, Palo Alto, CA) se sembraron en 2000 células por pocillo en medio de crecimiento que contenía 2% de suero (EGM, Clonetics) y se dejó que se ligaran durante la noche (37°C, CO₂ al 5%, 100% de humedad). Células de glioma de rata C6 (ATCC) se sembraron en 600 células por pocillo y se incubaron en medio F10 (GIBCO, Gaithersburg, MD) complementado con suero de caballo al 15%, suero bovino fetal al 2,5% y glutamina 1 mM. Células de ovario humano A90 (Dr. Kent Crickard, SUNY/AB Medical School) se sembraron en 600 células por pocillo en RPMI 1640 (GIBCO) más suero bovino fetal al 10%. Las placas se incubaron durante la noche (37°C, CO₂ al 5%, 100% de humedad) para permitir que las células se ligaran. Diluciones de compuestos de prueba se añadieron a los pocillos apropiados y la incubación se continuó durante 4 días adicionales. Las monocapas se fijaron en ácido tricloroacético al 10% (30 minutos a 4°C), se lavaron con agua destilada y se tiñeron con sulforrodamina B (0,075% en ácido acético al 1%). Las placas se lavaron en ácido acético al 1% y el colorante unido se solubilizó en 100 μl de base de TRIS no tamponada. La absorbancia se midió a 540 nm usando una longitud de onda del filtro de referencia de 630 nm. La potencia inhibidora (IC₅₀) se determinó a partir de las medidas absorbidas. La sulforrodamina B y el TRIS son de Sigma Chemical Company. El ácido acético y el ácido tricloroacético son de Mallinckrodt AR.

Los compuestos de la invención pueden formularse de maneras convencionales para proporcionar formas de dosificación convenientes para el aporte a mamíferos mediante diversas rutas, incluyendo oral, parenteral (es decir, subcutánea, intravenosa e intramuscular), transdérmica, por ejemplo, parche de liberación lenta o crema, así como mediante dispositivos de aporte de liberación lenta tales como bombas osmóticas y supositorios y sellos bucales. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente cómo se formulan fácilmente los compuestos.

Ejemplo 9

Formulación para Comprimidos de 50 mg

Por Comprimido	Por 10,000 Comprimidos
0,050 g 7-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona	500 g
0,080 g lactosa	800 g
0,010 g almidón de maíz (para mezclar)	100 g
0,008 g almidón de maíz (para pasta)	80 g
0.148g	1480g
0,002 g estearato magnésico (1%)	20 g
0,150 g	1500g

La piridotriazina, la lactosa y el almidón de maíz (para mezclar) se combinan hasta la uniformidad. El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 600 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. Esta pasta se usa para granular los polvos mezclados. Los gránulos húmedos se pasan a través de un tamiz manual N° 8 y se secan a 80°C. Los gránulos secos se hacen pasar a continuación a través de un tamiz N° 16. La mezcla se lubrica con estearato magnésico al 1% y se comprime como comprimidos en una máquina de formación de comprimidos

ES 2 296 695 T3

convencional. Los comprimidos, así como todos los compuestos de la invención, son útiles para tratar cánceres tales como de mama, próstata, pulmón, ovario, colon, pancreático, melanoma, esofágico, cerebral, sarcoma de Kaposi y linfomas y proliferación de células del músculo liso. Problemas particulares que han de tratarse incluyen carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma de vejiga humano de baja intensidad y cáncer colorrectal humano.

Ejemplo 10

Preparación de Suspensión Oral

Ingrediente	Cantidad
7-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona	500 mg
Solución de sorbitol (70% N.F.)	40 ml
Benzoato sódico	150 mg
Sacarina	10 mg
Sabor de cereza	50 mg
Agua destilada cs	100 ml

La solución de sorbitol se añade a 40 ml de agua destilada y la piridotriazina se suspende en allí. La sacarina, el benzoato sódico y el agente saporífero se añaden y se disuelven. El volumen se ajusta a 100 ml con agua destilada. Cada mililitro de jarabe contiene 5 mg de compuesto de la invención.

Ejemplo 11

Preparación de Solución Parenteral

En una solución de 700 ml de propilenglicol y 200 ml de agua para inyección se suspenden 20,0 g de 7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona con agitación. Después de que la suspensión sea completa, el pH se ajusta hasta 5,5 con ácido clorhídrico y el volumen se lleva hasta 1000 ml con agua para inyección. La formulación se esteriliza, se introduce en ampollas de 5,0 ml, que contienen cada una 2,0 ml (que representan 40 mg del compuesto de la invención) y se sellan bajo nitrógeno.

Ejemplo 12

Supositorios

Una mezcla de 400 mg de 7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona y 600 mg aceite de teobroma se agita a 60°C hasta la uniformidad. La mezcla se enfría y se deja endurecer en un molde ahusado para proporcionar un supositorio de 1 g.

Ejemplo 13

Formulación de Liberación Lenta

Quinientos miligramos de 7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona se convierten en una sal de hidrócloruro y se ponen en una bomba osmótica Oros para liberación controlada para el tratamiento de la aterosclerosis.

Ejemplo 14

Formulación de Parche Cutáneo

Cincuenta miligramos de 7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona se mezclan con 50 mg de monolaurato de propilenglicol en un adhesivo de polidimetilsiloxano. La mezcla se dispone en forma de capa sobre una película elástica elaborada con una formulación adhesiva de polibuteno, poliisobutileno

ES 2 296 695 T3

y monolaurato de propilenglicol. Las capas se ponen entre 2 capas de película de poliuretano. Un revestimiento de liberación se liga a la superficie adhesiva y se retira antes de la aplicación a una superficie cutánea. El monolaurato de propilenglicol sirve como un agente mejorador de la penetración.

5 *Otras realizaciones*

A partir de la descripción y los ejemplos anteriores, y a partir de las reivindicaciones posteriores, las características esenciales de la invención son fácilmente evidentes. Ejemplos incluyen un compuesto descrito modificado mediante la adición o la retirada de un grupo protector, o un éster, una sal farmacéutica, un hidrato, un ácido o una amida de un compuesto descrito.

15

20

25

30

35

40

45

50

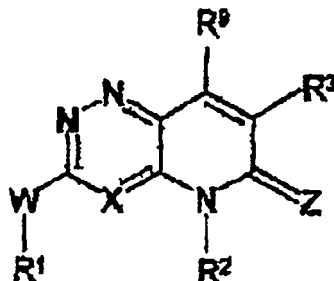
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



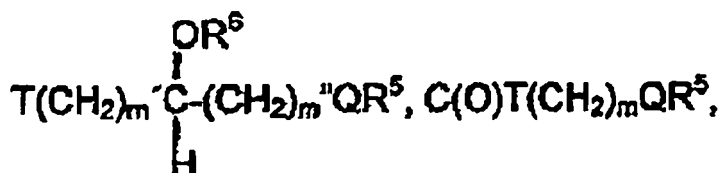
y sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde:

W es NH, S, SO o SO₂;

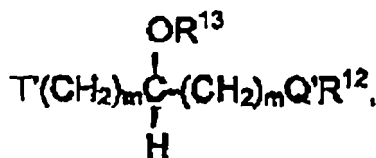
X es N;

Z es O, S o NR¹⁰; cada uno de R¹, R² y R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, (CH₂)_nAr, COR⁴, (CH₂)_n-heteroarilo(C₃-C₅), (CH₂)_n-heterociclilo(C₃-C₆), alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀, en donde n es 0 - 6 y los grupos (CH₂)_nAr, (CH₂)_nheteroarilo, heterociclilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo están sustituidos opcionalmente por hasta 5 grupos seleccionados de NR⁵R⁶, N(O)R⁵R⁶, NR⁵R⁶R⁷Y, alquilo C₁-C₄, fenilo, (CH₂)_nheteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, fenoxi, tiol, tioalquilo C₁-C₄, halo, COR⁵, CO₂R⁵, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁵R⁶, SO₂R⁵, SO₃R⁵, PO₃R⁵, aldehído C₁-C₅, nitrilo, nitro, heteroariloxi C₃-C₆, T(CH₂)_mQR⁴,



NHC(O)T(CH₂)_mQR⁵, T(CH₂)_mC(O)NR⁵NR⁶ y T(CH₂)_mCO²R⁵, en donde cada uno de m, m' y m'' es independientemente 1 - 6, T es O, S, NR⁷, N(O)R⁷, NR⁷R⁸Y o CR⁷R¹¹, y Q es O, S, NR¹¹, N(O)R¹¹ o N¹¹R⁸Y; donde los grupos Ar son fenilo, 1-naftilo y fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 grupos como los definidos anteriormente o seleccionados independientemente del grupo que consiste en tio, -COOR⁷ y T(CH₂)_mCO₂R⁴, en donde m es 1 a 6, T es O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁵R⁶Y o CR⁴R⁵, en donde R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describen anteriormente, y R⁷ es H, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ sustituido,

R³ se selecciona cada uno R⁹ son cada uno OH, NR¹²R¹³, COOR¹², OR¹², CONR¹²R¹³, (CH₂)_nCOR¹², (CH₂)_nCOOR¹², halo, SO₂NR¹²R¹³, SO₃R¹², PO₃R¹², T'(CH₂)_mQ'R⁴,



o según se define anteriormente para R²,

en donde T' y Q' son como se definen anteriormente para T y Q, respectivamente;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido según se define anteriormente, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, N(alquilo C₁-C₆)_{1 ó 2}, (CH₂)_nAr, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo C₃-C₆ y heteroarilo C₃-C₆,

ES 2 296 695 T3

donde los grupos Ar son fenilo, 1-naftilo y fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 grupos independientemente como los definidos anteriormente o seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₄, tio, tio-alquilo(C₁-C₁₀), hidroxi, -COOR⁷, amino de la fórmula -NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶ y T(CH₂)_mQR⁴, T(CH₂)_mCO₂R⁴ en donde m es 1 a 6, T es O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁵R⁶Y o CR⁴R⁵, Q es O, S, NR⁵, N(O)R⁵ o NR⁵R⁶Y, en donde R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describen anteriormente, y R⁷ es H, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ sustituido,

o R⁵ y R⁶, o R⁷ y R⁸, o R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al que están ligados forman opcionalmente un anillo que tiene 3 a 7 átomos de carbono y dicho anillo contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, nitrógeno sustituido con alquilo C₁-C₁₀ o (CH₂)_nPh, en donde n es 0, 1, 2 ó 3, oxígeno, azufre y azufre sustituido con alquilo C₁-C₁₀ o (CH₂)_nPh, en donde n es 0, 1, 2 ó 3;

o, cuando R⁵ y R⁶, o R⁷ y R⁸, o R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al que están ligados forman un anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo C₁-C₃, OH, OR¹⁴, NR¹⁴R¹⁵, (CH₂)_mOR¹⁴, (CH₂)_mNR¹⁴R¹⁵, T^{''}-(CH₂)_mQ^{''}R¹⁴, CO-T^{''}-(CH₂)_mQ^{''}R¹⁴, NH(CO)T^{''}(CH₂)_mQ^{''}R¹⁴, T^{''}-(CH₂)_mCO₂R¹⁴ o T^{''}(CH₂)_mCONR¹⁴R¹⁵; en donde T^{''} y Q^{''} son como se definen anteriormente para T y Q;

R⁸ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; e

Y es un ion conjugado halo;

y en donde los grupos "heteroarilo" o "heteroarilo C₃-C₉" tienen de 3 a 9 átomos de anillo, de 1 a 4 de los cuales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, S y N, o el heteroarilo se selecciona de 2-piridilo, 3-benzotienilo, 2-furanilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol, piridilo;

en donde "heterociclico" o "heterociclico C₃-C₈" significa un grupo cicloalquilo que también tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o NR₂.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W es NH.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Z es NR¹⁰.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en el que Z es O.

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que R² es hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5, en el que R¹ es cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido, alquilo C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido, en donde los sustituyentes de los grupos sustituidos anteriores son como se definen en la reivindicación 1 para cicloalquilo, alquilo, Ar y heteroarilo, respectivamente.

7. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en el que R² es alquilo C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido, en donde los sustituyentes de los grupos sustituidos son como se definen en la reivindicación 1 para alquilo o cicloalquilo, respectivamente.

8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5, en el que R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀.

9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5, en el que R³ es hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido, en donde los sustituyentes de los grupos sustituidos son como se definen en la reivindicación 1 para cicloalquilo, alquilo, Ar y heteroarilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W es S, SO o SO₂.

11. Uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento del cáncer.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

5-Ciclopentil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

5-Ciclopentil-8-metil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

4-(5-Ciclopentil-6-oxo-5,6-dihidro-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-3-ilamino)-bencenosulfonamida;

4-(5-Ciclopentil-8-metil-6-oxo-5,6-dihidro-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-3-ilamino)-bencenosulfonamida;

ES 2 296 695 T3

5-Ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

Amida de ácido 4-[4-(5-ciclopentil-6-oxo-5,6-dihidro-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-3-ilamino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico;

5-Ciclopentil-8-metil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

Amida de ácido 4-[4-(5-ciclopentil-8-metil-6-oxo-5,6-dihidro-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-3-ilamino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico;

5-Ciclopentil-3-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

Amida de ácido 4-[4-(5-ciclopentil-6-oxo-5,6-dihidro-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-3-ilamino)-fenil]-2,6-dimetil-piperazin-1-carboxílico;

5-Ciclopentil-3-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-metil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

Amida de ácido 4-[4-(5-ciclopentil-8-metil-6-oxo-5,6-dihidro-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-3-ilamino)-fenil]-2,6-dimetil-piperazin-1-carboxílico;

7-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(3,5-Dimetoxi-2-metil-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(3,5-Dimetoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

5-Ciclopentil-7-(3,5-dimetoxi-fenil)-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-5-ciclopentil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

5-Ciclopentil-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

5-Ciclopentil-7-(3,5-dimetoxi-2-metil-fenil)-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

5-Ciclopentil-7-(3,5-dimetoxi-2,6-dimetil-fenil)-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(2,6-Dimetoxi-piridin-4-il)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(3,5-Dicloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

5-Ciclopentil-7-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-5-ciclopentil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

5-Ciclopentil-7-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

3-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamino]-7-(3,5-dimetoxi-2-metilfenil)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

3-(4-Dietilamino-butilamino)-7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

3-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamino]-7-(3,5-dimetoxi-2,6-dimetilfenil)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

5-Ciclopentil-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

7-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-5-ciclopentil-3-[4-(2-dietilaminoetoxi)-fenilamino]-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;

ES 2 296 695 T3

- 5-Ciclopentil-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 5-Ciclopentil-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-7-(3,5-dimetoxi-2-metil-fenil)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 5-Ciclopentil-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-7-(3,5-dimetoxi-2,6-dimetil-fenil)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 3-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamino]-7-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 7-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 7-(3,5-Dicloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-3-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 7-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(4-dietilamino-butilamino)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 7-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(4-dietilamino-butilamino)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 3-(4-Dietilamino-butilamino)-7-(3,5-dimetoxi-2-metil-fenil)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 3-(4-Dietilamino-butilamino)-7-(3,5-dimetoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 5-Ciclopentil-3-(4-dietilamino-butilamino)-7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 7-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-5-ciclopentil-3-(4-dietilamino-butilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 5-Ciclopentil-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(4-dietilamino-butilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 5-ciclopentil-3-(4-dietilamino-butilamino)-7-(3,5-dimetoxi-2-metilfenil)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 5-Ciclopentil-3-(4-dietilamino-butilamino)-7-(3,5-dimetoxi-2,6-dimetil-fenil)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 3-(4-Dietilamino-butilamino)-7-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 7-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-3-(4-dietilamino-butilamino)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 7-(3,5-Dicloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-3-(4-dietilamino-butilamino)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 5-Ciclopentil-3-(4-dietilamino-butilamino)-7-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 7-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-5-ciclopentil-3-(4-dietilamino-butilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 5-Ciclopentil-7-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-3-(4-dietilamino-butilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona;
- 7-Acetil-5-ciclopentil-8-metil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
- 5-ciclopentil-8-metil-6-oxo-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,6-dihidro-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-7-carboxílico;
- 7-Acetil-5-ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
- 7-Bencil-5-ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
- 7-Bencil-5-ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-ciclohexilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
- 7-Bencil-5-ciclopentil-3-(4-dimetilamino-ciclohexilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
- 7-Bromo-5-ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
- 7-Bromo-5-ciclopentil-8-metil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;

ES 2 296 695 T3

7-Bencil-5-ciclopentil-3-(1-propil-piperidin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
7-Benciloxi-5-ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
5 5-Ciclopentil-7-etil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e] [1,2,4]triazin-6-ona;
5-Ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-7-propoxi-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
5-Ciclopentil-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-7-o-tolilamino-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
10 5-Ciclopentil-7-(4-metoxi-fenilamino)-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
5-Ciclopentil-7-(2-etoxi-etoxi)-3-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona;
15 7-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-etil-3-(piridin-4-ilamino)-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona; y
3-(4-Dietilamino-butilamino)-7-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-etil-5H-pirido[2,3-e]-1,2,4-triazin-6-ona.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65