



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 458**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01971002 .9**

86 Fecha de presentación : **14.09.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1317453**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2003**

54 Título: **Isoxazoles y su uso como inhibidores de la ERK.**

30 Prioridad: **15.09.2000 US 232956 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

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

72 Inventor/es: **Hale, Michael;**
Janetka, James;
Maltais, Francois;
Cao, Jingrong y
Mashal, Robert

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

Isoxazoles y su uso como inhibidores de la ERK.

5 **Campo de la invención**

La presente invención es en el campo de la química médica y se refiere a compuestos isoxazol que son inhibidores de la proteína-quinasa, especialmente inhibidores de la ERK, a composiciones que contienen tales compuestos y a procedimientos para su uso. Los compuestos son útiles para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades que son aliviadas por los inhibidores de la proteína-quinasa.

Antecedentes de la invención

Las proteína-quinasa activadas por mitógeno (MAP-1) en mamíferos son serina/treonina quinasa que median las vías de transducción de señales intracelulares (Cobb y Goldsmith, 1995, *J. Biol. Chem.*, 270, 14843; Davis, 1995, *Mol. Reprod. Dev.* 42, 459). Los miembros de la familia de las MAP quinasa comparten secuencias similares y dominios estructurales conservados, e incluyen a las ERK (quinasa regulada por señales extracelulares), JNK (quinasa Jun N-terminales), y quinasa p38. Las JNKs y las quinasa p38 se activan en respuesta a las citoquinas pro-inflamatorias TNF- α e interleuquina-1, y por tensión celular, tal como choque térmico, hiperosmolaridad, radiación ultravioleta, lipopolisacáridos e inhibidores de la síntesis de proteínas (Derijard y col., 1994, *Cell* 76, 1025; Han y col., 1994, *Science* 265, 808; Raingeaud y col., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 7420; Shapiro y Dinarello, 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 12230). En contraste, las ERKs se activan por mitógenos y factores de crecimiento (Bokemeyer y col., 1996, *Kidney Int.* 49, 1187).

La ERK2 es una proteína-quinasa ampliamente distribuida que alcanza su actividad máxima cuando ambas Thr-183 y Tyr-185 se fosforilan mediante la MAP quinasa corriente arriba, la MEK1 (Anderson y col., 1990, *Nature* 343, 651; Crews y col., 1992, *Science* 258, 478). Tras la activación, la ERK2 fosforila muchas proteínas reguladoras, incluyendo las proteína-quinasa Rsk90 (Bjorbaek y col., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848) y MAPKAP2 (Rouse y col., 1994, *Cell* 78, 1027), y factores de transcripción tales como el ATF2 (Raingeaud y col., 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247), Elk-1 (Raingeaud y col., 1996), c-Fos (Chen y col., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952), y c-Myc (Oliver y col., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162). La ERK2 también es una diana corriente abajo de las rutas dependientes de Ras/Raf (Moodie y col., 1993, *Science* 260, 1658) y puede ayudar a transmitir las señales procedentes de estas proteínas potencialmente oncogénicas. Se ha demostrado que la ERK2 desempeña un papel en el control negativo del crecimiento de células del cáncer de mama (Frey y Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628) y se ha informado de hiperexpresión de la ERK2 en el cáncer de mama en humanos (Sivaraman y col., 1997, *J. Clin. Invest.* 99, 1478). La ERK2 activada también se ha implicado en la proliferación de células de músculo liso en las vías aéreas estimulada por endotelina, que sugiere un papel para esta quinasa en el asma (Whelchel y col., 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589).

La AKT, también conocida como proteína-quinasa B, es una serina/treonina quinasa que desempeña un papel central en la promoción de la supervivencia de un amplio espectro de tipos celulares [Khwaja, A., *Nature*, págs. 33-34 (1990)]. Zang, y col., han demostrado que las células cancerígenas de ovario humano presentan niveles elevados de AKT-1 y AKT-2. La inhibición de la AKT induce la apoptosis de estas células cancerígenas de ovario humano, que demuestra que la AKT puede ser una diana importante para el tratamiento del cáncer de ovario [Zang, Q. Y., y col., *Oncogene*, 19 (2000)] y otros trastornos proliferativos. La vía de la AKT también se ha implicado en la supervivencia motoneuronal y en la regeneración nerviosa [Kazuhiko, N., y col., *The Journal of Neuroscience*, 20 (2000)].

La patente de EE.UU. 5.470.862 describe un compuesto isoxazol como intermedio en la preparación de anestésicos intravenosos. El documento WO 99/61440 describe compuestos de imidazol 1,4,5-sustituidos y composiciones para su uso en terapia como inhibidores ERK/MAP de enfermedades mediadas por ERK/MAP.

Existe una necesidad médica muy insatisfecha de desarrollar inhibidores de la proteína-quinasa, especialmente inhibidores de la ERK y la AKT, especialmente considerando las opciones de tratamiento relativamente inadecuadas disponibles actualmente para la mayoría de estas dolencias.

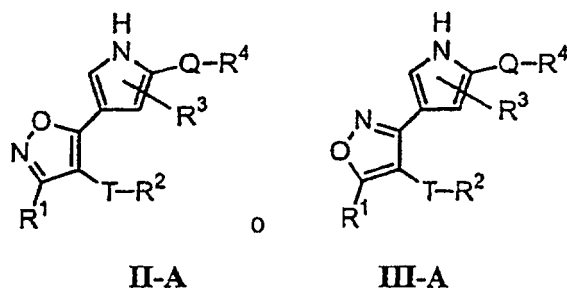
Por consiguiente, aún existe una gran necesidad de desarrollar potentes inhibidores de la proteína-quinasa, incluyendo inhibidores de la ERK y la AKT, que sean útiles en el tratamiento de diversas dolencias asociadas a la activación de la proteína-quinasa.

60 **Descripción de la invención**

Ahora se ha descubierto que los compuestos de esta invención y sus composiciones farmacéuticas son eficaces como inhibidores de la proteína-quinasa, especialmente como inhibidores de la ERK y la AKT. Estos compuestos tienen la fórmula general

65

ES 2 269 458 T3



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que

R¹ se selecciona entre R⁵, flúor, N(R⁵)₂, OR, NRCOR, CON(R⁵)₂, SO₂R, NRSO₂R, o SO₂N(R⁵)₂ ;

T y Q cada uno se selecciona independientemente entre un enlace de valencia o una cadena alquilideno C₁₋₆ saturada o insaturada que está opcionalmente sustituida, y en la que uno o dos carbonos saturados de la cadena son reemplazados opcionalmente por -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, -CO₂-, -OC(O)-, -NHCO₂-, -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -SO₂NH-, o -NHSO₂-;

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que tiene de uno a seis carbonos;

R² se selecciona entre CN, flúor, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, heteroarilo, heterociclilo, un grupo alifático acíclico que tiene de uno a seis carbonos, o un grupo alifático cíclico que tiene de cuatro a diez carbonos; en la que R² tiene hasta un sustituyente L-W y hasta tres sustituyentes R⁸;

L es una cadena alquilideno C₁₋₆ que está opcionalmente sustituida, y en la que hasta dos unidades metileno de L son reemplazadas opcionalmente por -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, -CO₂-, -OC(O)-, -NHCO₂-, -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -SO₂NH-, -NHSO₂NH-, o -NHSO₂-;

W se selecciona entre R⁹, CH(R⁹)₂, CH(R⁹)N(R⁹)₂, o N(R⁹)₂;

R³ se selecciona entre R, OH, OR, N(R)₂, flúor, o CN;

R⁴ se selecciona entre -R⁶, -NH₂, -NHR⁶, -N(R⁶)₂, o -NR⁶(CH₂)_yN(R⁶)₂;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que tiene de uno a seis carbonos o dos R⁵ sobre el mismo nitrógeno se pueden tomar junto con el nitrógeno para formar un anillo de cuatro a ocho miembros que tiene de uno a tres heteroátomos;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre R⁵, -(CH₂)_yCH(R⁷)₂, o -(CH₂)_yR⁷;

y es 0-6;

cada R⁷ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado independientemente entre R, arilo, aralquilo, aralcoxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, o alcoxycarbonilo;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre halógeno, -R', -OR', -SR', -NO₂, -CN, -N(R⁵)₂, -NRC(O)R', -NRC(O)N(R⁵)₂, -NRCO₂R', -NRNRC(O)R', -NRNRC(O)N(R⁵)₂, -NRNRCO₂R', -C(O)C(O)R', -C(O)CH₂C(O)R', -CO₂R', -C(O)R', -C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)N(R⁵)₂, -S(O)₂R', -SO₂N(R⁵)₂, -S(O)R', -NRSO₂N(R⁵)₂, -NRSO₂R', -C(=S)N(R⁵)₂, o -C(=NH)N(R⁵)₂; en las que cada R' se selecciona independientemente entre hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre un grupo alifático, heteroarilo, heterociclilo, o fenilo; y

cada R⁹ se selecciona independientemente entre R⁵, R⁸, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, aralquilo, aralcoxi, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo.

Como se usan en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. Además, a menos que se indique otra cosa, los radicales del grupo funcional se seleccionan independientemente.

El término "alifático" como se usa en el presente documento significa hidrocarburos C₁-C₁₂ de cadena lineal, ramificada o cíclica que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación pero que no son aromáticos. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo sustituidos

ES 2 269 458 T3

o no sustituidos, lineales, ramificados o cíclicos, y sus híbridos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. Los términos “alquilo”, “alcoxi”, “hidroxialquilo”, “alcoxialquilo”, y “alcoxicarbonilo”, usados solos o como parte de un resto más grande incluyen ambas cadenas lineales y ramificadas que contienen de uno a doce átomos de carbono. Los términos “alquenilo” y “alquinilo” usados solos o como parte de un resto más grande incluirán
5 ambas cadenas lineales y ramificadas que contienen de dos a doce átomos de carbono. El término “cicloalquilo” usado solo o como parte de un resto más grande incluirá hidrocarburos cíclicos C₃-C₁₂ que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación, pero que no son aromáticos.

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

El término “heteroátomo” significa N, O, o S e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. También incluye =N- y -NR⁺-, en la que R⁺ es como se define a continuación.
15

El término “carbociclo”, “carbociclilo” o “carbocíclico” como se usa en el presente documento significa un sistema anular alifático que tiene de tres a catorce miembros. El término “carbociclo”, “carbociclilo” o “carbocíclico” sea saturado o parcialmente insaturado, también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. Los términos “carbociclilo” o “carbocíclico” también incluyen anillos alifáticos que están fusionados a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tales como en un decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo alifático.
20

El término “arilo” usado solo o como parte de un resto más grande como en “aralquilo”, “aralcoxi”, o “ariloxialquilo”, se refiere a grupos anulares aromáticos que tienen de cinco a catorce miembros, tal como fenilo, bencilo, fenetilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. El término “arilo” también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. El término “arilo” se puede usar de manera intercambiable con el término “anillo arilo”. “Arilo” también incluye sistemas anulares aromáticos policíclicos fusionados en los que un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos. Los ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. Dentro del alcance del término “arilo”, como se usa en el presente documento, también está incluido un grupo en el que un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos no aromáticos tales como en un indanilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo aromático.
25
30

El término “heterociclo”, “heterociclilo”, o “heterocíclico” como se usa en el presente documento incluye sistemas anulares no aromáticos que tienen de cinco a catorce miembros, preferentemente de cinco a diez miembros, en los que uno o más carbonos anulares, preferentemente de uno a cuatro, cada uno son reemplazados por un heteroátomo tal como N, O, o S. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-bencimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-bencimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperacínilo, 2-piperacínilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo N-sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo, y benzotianilo. Dentro del alcance del término “heterociclilo” o “heterocíclico”, como se usa en presente documento, también se incluye un grupo en el que un anillo que contiene un heteroátomo no aromático está fusionado a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tal como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo, en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo que contiene un heteroátomo no aromático. El término “heterociclo”, “heterociclilo”, o “heterocíclico” sea saturado o parcialmente insaturado, también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos.
35
40
45

El término “heteroarilo”, usado solo o como parte de un resto más grande como en “heteroaralquilo” o “heteroarilalcoxi”, se refiere a grupos anulares heteroaromáticos que tienen de cinco a catorce miembros. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridacínilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo, o benzoisoxazolilo. Dentro del alcance del término “heteroarilo”, como se usa en el presente documento, también se incluye un grupo en el que un anillo heteroatómico está fusionado a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Los ejemplos incluyen tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, y pirido[3,4-d]-pirimidinilo. El término “heteroarilo” también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. El término “heteroarilo” se puede usar de manera intercambiable con el término “anillo heteroarilo” o con el término “heteroaromático”.
50
55
60

Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados sobre el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo incluyen un halógeno,
65

ES 2 269 458 T3

R^o, -OR^o, -SR^o, 1,2-metilen-dioxi, 1,2-etilendioxi, OH protegido (tal como aciloxi), fenilo (Ph), Ph sustituido, -O(Ph), -O(Ph) sustituido, -CH₂(Ph), -CH₂(Ph) sustituido, -CH₂CH₂(Ph), -CH₂CH₂(Ph) sustituido, -NO₂, -CN, -N(R^o)₂, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(O)N(R^o)₂, -NR^oCO₂R^o, -NR^oNR^oC(O)R^o, -NR^oNR^oC(O)N(R^o)₂, -NR^oNR^oCO₂R^o, -C(O)C(O)R^o, -C(O)CH₂C(O)R^o, -CO₂R^o, -C(O)R^o, -C(O)N(R^o)₂, -OC(O)N(R^o)₂, -S(O)₂R^o, -SO₂N(R^o)₂, -S(O)R^o, -NR^oSO₂N(R^o)₂, -NR^oSO₂R^o, -C(=S)N(R^o)₂, -C(=NH)-N(R^o)₂, -(CH₂)_yNHC(O)R^o, -(CH₂)_yNHC(O)CH(V-R^o)(R^o), en las que R^o es H, un grupo alifático sustituido o no sustituido, un anillo heteroarilo o heterociclilo no sustituido, fenilo (Ph), Ph sustituido, -O(Ph), -O(Ph) sustituido, -CH₂(Ph), o -CH₂(Ph) sustituido, y es 0-6, y V es un grupo enlace. Los ejemplos de sustituyentes sobre el grupo alifático o el anillo fenilo incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, haloalcoxi, o haloalquilo.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático pueden contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados sobre el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático incluyen aquellos listados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes: =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =N-, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂(alquilo), =NNHSO₂(alquilo), o =NR*, en las que cada R* se selecciona independientemente entre hidrógeno, un grupo alifático no sustituido o un grupo alifático sustituido. Los ejemplos de sustituyentes sobre el grupo alifático incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, haloalcoxi, o haloalquilo.

Los sustituyentes adecuados sobre el nitrógeno de un anillo heterocíclico aromático o no aromático incluyen -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂, y -NR⁺SO₂R⁺; en las que cada R⁺ es H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, fenilo (Ph), Ph sustituido, -O(Ph), -O(Ph) sustituido, CH₂(Ph), CH₂(Ph) sustituido, o un anillo heteroarilo o heterocíclico no sustituido. Los ejemplos de sustituyentes sobre el grupo alifático o el anillo fenilo incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, haloalcoxi, o haloalquilo.

El término “grupo de enlace” o “enlace” significa un resto orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los enlaces normalmente están constituidos por un átomo tal como oxígeno o azufre, una unidad tal como -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, o una cadena de átomos, tal como una cadena alquilideno. La masa molecular de un enlace normalmente está en el intervalo de 14 a 200 aproximadamente. Ejemplos de enlaces incluyen una cadena alquilideno C₁₋₆ saturada o insaturada que está opcionalmente sustituida, y en la que uno o dos carbonos saturados de la cadena son reemplazados opcionalmente por -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, -CO₂-, -OC(O)-, -NHCO₂-, -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -SO₂NH-, o -NHSO₂-.

El término “cadena alquilideno” se refiere a una cadena carbonada lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, se puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación. Los sustituyentes opcionales son como se ha descrito anteriormente para el grupo alifático.

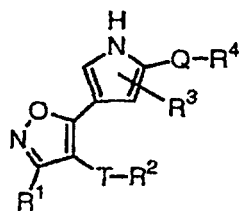
Solamente es permisible una combinación de sustituyentes o variables si tal combinación da como resultado un compuesto estable o químicamente viable. Un compuesto estable o compuesto químicamente viable es aquel que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o inferior, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Será evidente para alguien experto en la materia que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas las formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también se pretende que incluyan los compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por la sustitución de un hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido con ¹³C o ¹⁴C, están dentro del alcance de esta invención.

Una forma de realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmula IIA así como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos preferidos de fórmula IIA



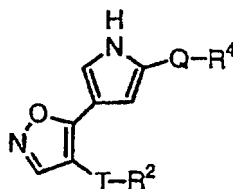
II-A

incluyen aquellos que tienen una o más, y más preferentemente, todas las siguientes características: (a) Q es -CO-,
 -CO₂-, o -CONH-; (b) T es un enlace de valencia, -NHC(O)-, o -NHCH₂-, (c) R¹ es hidrógeno o NHR; (d) R² es un
 anillo arilo opcionalmente sustituido, preferentemente un anillo fenilo, y más preferentemente un anillo fenilo con
 hasta un sustituyente L-W y hasta tres sustituyentes R⁸; (e) W se selecciona entre R⁹, CH(R⁹)₂, CH(R⁹)N(R⁹)₂, o N
 (R⁹)₂; (f) R³ es hidrógeno; (g) R⁴ se selecciona entre -R⁶, -NH₂, -NHR⁶, -N(R⁶)₂, o -NR⁶(CH₂)_yN(R⁶)₂; (h) R⁶ es R⁵,
 -(CH₂)_yCH(R⁷)₂, o -(CH₂)_yR⁷; y/o (i) R⁷ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, aralquilo,
 heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo.

Los sustituyentes R⁸ preferidos del grupo fenilo R² incluyen halo, nitro, haloalquilo, hidroxialquilo, alifático C₁₋₆,
 alcoxi, amino, y heterociclilo. Los ejemplos de grupos L preferidos incluyen -CH₂-, -CH₂NH-, -CH₂NHC(O)-, -NH-,
 -CH₂CH₂NH-, -CH₂O-, -CH₂C(O)NH-, -CH₂NHCH₂CH₂NHC(O)-, y -CH₂NHC(O)CH₂CH₂NHC(O). Los grupos W
 preferidos incluyen -CH(alifático C₁₋₆)NC(O)(alifático C₁₋₆), -CH(CH₂OH)NC(O)(alifático C₁₋₆), -CH(CH₂SH)NC
 (O)(alifático C₁₋₆), -N(alifático C₁₋₆)₂, -heterociclilo (por ejemplo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperi-
 dinilo), -CH(alifático C₁₋₆)NH₂, -CH(alifático C₁₋₆)NC(O)O(alifático C₁₋₆), -CH₂CN, y -CH₂N(alifático C₁₋₆)₂.

Cuando R⁴ es R⁶, los grupos R⁶ preferidos incluyen pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, y piperacin-
 1-ilo en los que cada grupo está opcionalmente sustituido. Cuando R⁴ es -NHR⁶ o -N(R⁶)₂, los grupos R⁶ preferidos
 incluyen adicionalmente -(CH₂)_yR⁷ y -(CH₂)_yCH(R⁷)₂. Los ejemplos de R⁶ y R⁷ preferidos incluyen piridin-3-ilo,
 piridin-4-ilo, imidazolilo, furan-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, ciclohexilo, fenilo, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, e isopropilo, en
 los que cada grupo está opcionalmente sustituido.

Estructuras ejemplares de fórmula IIA, en la que R¹ y R³ son cada uno hidrógeno, se presentan en la Tabla 1 a
 continuación.



II-A

TABLA 1

Compuestos de fórmula II-A

N°	T-R	Q-R
IIA-1	fenilo	CON (Me)
IIA-2	2-clorofenilo	CONHCH (Ph)
IIA-3	2-clorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
IIA-4	4-metoxifenilo	CONHCH (piridin-4-ilo)
IIA-5	3-fluorofenilo	CONHCH (piridin-4-ilo)
IIA-6	3-metoxifenilo	CONHCH (piridin-4-ilo)

ES 2 269 458 T3

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

IIA-7	2,5-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
IIA-8	3,4-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
IIA-9	2,3-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
IIA-10	2,5-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
IIA-11	4-metoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
IIA-12	3-fluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
IIA-13	3-metoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
IIA-14	2,5-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
IIA-15	3,4-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
IIA-16	2,3-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
IIA-17	2,5-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
IIA-18	4-metoxifenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
IIA-19	3-fluorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
IIA-20	3-metoxifenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
IIA-21	2,5-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
IIA-22	3,4-difluorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
IIA-23	2,3-difluorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
IIA-24	2,5-difluorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
IIA-25	4-fluorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
IIA-26	4-metoxifenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
IIA-27	3-fluorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
IIA-28	3-metoxifenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
IIA-29	2,5-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
IIA-30	3,4-difluorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
IIA-31	2,3-difluorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
IIA-32	2,5-difluorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
IIA-33	4-fluorofenilo	CO (morfolin-4-ilo)
IIA-34	4-metoxifenilo	CO (morfolin-4-ilo)
IIA-35	3-fluorofenilo	CO (morfolin-4-ilo)

ES 2 269 458 T3

N°	T-R ²	Q-R ¹	
5	IIA-36	3-metoxifenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-37	2,5-dimetoxifenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-38	2,3-difluorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-39	2,5-difluorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
10	IIA-40	4-fluorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-41	4-metoxifenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-42	3-fluorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
15	IIA-43	3-metoxifenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-44	2,5-dimetoxifenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-45	2,3-difluorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
20	IIA-46	2,5-difluorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-47	3-clorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
	IIA-48	3-clorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
25	IIA-49	3-clorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-50	3-clorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
	IIA-51	3-clorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
30	IIA-52	4-clorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
	IIA-53	4-clorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
	IIA-54	4-clorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
35	IIA-55	4-clorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
	IIA-56	4-clorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-57	4-clorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
40	IIA-58	3,4-diclorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
	IIA-59	3,4-diclorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
	IIA-60	3,4-diclorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
45	IIA-61	3,4-diclorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-62	2-F-3-clorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
	IIA-63	2-F-3-clorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
50	IIA-64	2-F-3-clorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-65	2-F-3-clorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
	IIA-66	2-F-3-clorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
55	IIA-67	2-F-3-clorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-68	3-Cl-4-fluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
60	IIA-69	3-Cl-4-fluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
	IIA-70	3-Cl-4-fluorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-71	3-Cl-4-fluorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)

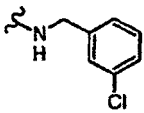
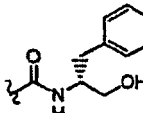
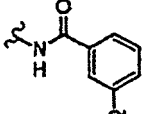
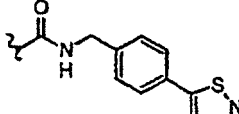
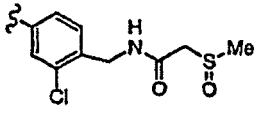
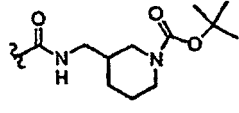
65

ES 2 269 458 T3

N°	T-R ²	Q-R ⁴	
5	IIA-72	3-Cl-4-fluorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-73	3-Cl-4-fluorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-74	3,4-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
10	IIA-75	3,4-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
	IIA-76	3,4-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-77	3,4-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
15	IIA-78	3,4-dimetoxifenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-79	3,4-dimetoxifenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
20	IIA-80	4-benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
	IIA-81	4-benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
25	IIA-82	4-benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-83	4-benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
30	IIA-84	4-benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	CO(morfolin-4-ilo)
35	IIA-85	4-benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
40	IIA-86	3,5-diclorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
	IIA-87	3,5-diclorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
45	IIA-88	3,5-diclorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-89	3,5-diclorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
	IIA-90	3,5-diclorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
50	IIA-91	3,5-diclorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	ILV-92	3-Cl-4-SO NH -fenilo	CO(morfolin-4-ilo)
55	IIA-93	3-clorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-94	fenilo	piridin-4-ilo
	IIA-95	2-clorofenilo	morfolin-4-ilo
60	IIA-96	2-clorofenilo	CH(morfolin-4-ilo)
	IIA-97	4-metoxifenilo	CH(piridin-4-ilo)

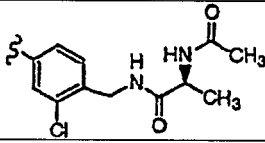
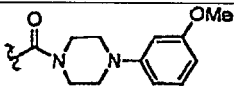
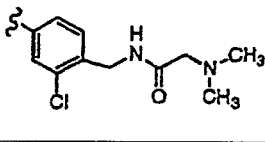
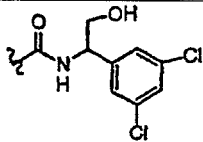
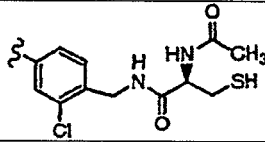
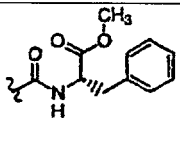
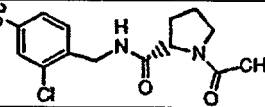
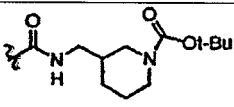
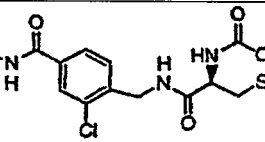
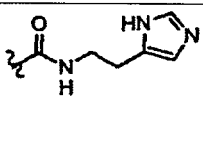
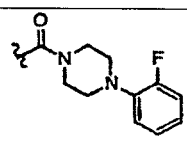
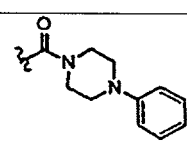
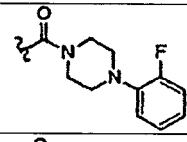
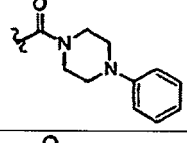
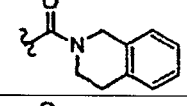
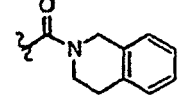
65

ES 2 269 458 T3

<p>IIA-98</p>		
<p>IIA-99</p>		
<p>IIA-100</p>		

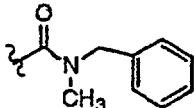
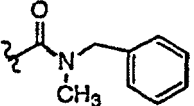
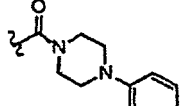
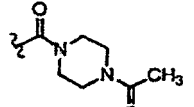
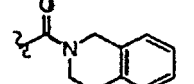
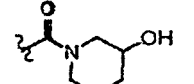
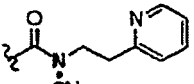
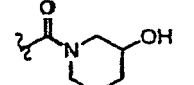
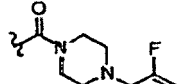
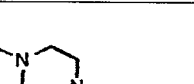
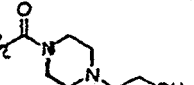
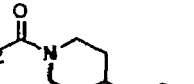
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

ES 2 269 458 T3

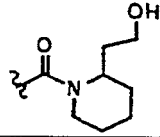
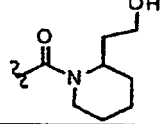
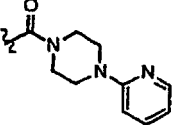
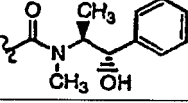
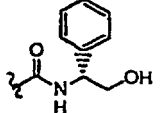
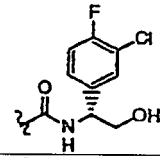
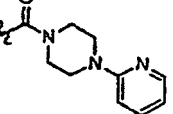
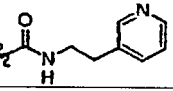
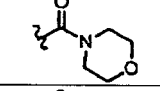
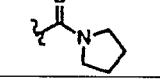
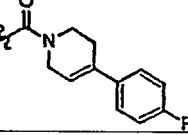
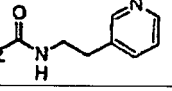
N°	T-R ⁱ	Q-R ⁱ
5 IIA-101		
10 IIA-102		
15 IIA-103		
20 IIA-104		
25 IIA-105		
30 IIA-106	fenilo	
35 IIA-107	fenilo	
40 IIA-108	3,4-dimetoxifenilo	
45 IIA-109	3-clorofenilo	
50 IIA-110	3-clorofenilo	
55 IIA-111	3-metilfenilo	

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

ES 2 269 458 T3

N°	T-R ¹	Q-R ¹
5 IIA-112	3-clorofenilo	
10 IIA-113	2-fluoro-3-clorofenilo	
15 IIA-114	2-fluoro-3-clorofenilo	
20 IIA-115	3-clorofenilo	
25 IIA-116	3,4-dimetoxifenilo	
30 IIA-117	3,4-dimetoxifenilo	
35 IIA-118	3,4-dimetoxifenilo	
40 IIA-119	3-metilfenilo	
45 IIA-120	2-fluoro-3-clorofenilo	
50 IIA-121	2-fluoro-3-clorofenilo	
55 IIA-122	2-fluoro-3-clorofenilo	
60 65 IIA-123	3-clorofenilo	

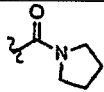
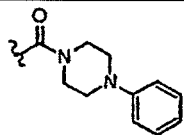
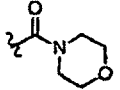
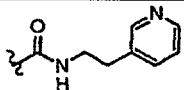
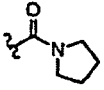
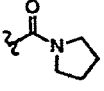
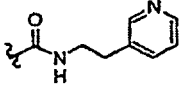
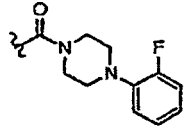
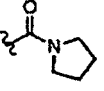
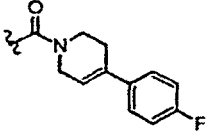
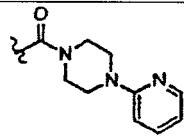
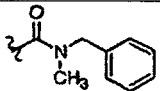
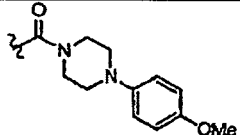
ES 2 269 458 T3

N°	T-R ²	Q-R ⁴
5 IIA-124	3,4-dimetoxifenilo	
10 IIA-125	2-fluoro-3-clorofenilo	
15 IIA-126	2-fluoro-3-clorofenilo	
20 IIA-127	3,4-dimetoxifenilo	
25 IIA-128	3,5-diclorofenilo	
30 IIA-129	3,5-diclorofenilo	
35 IIA-130	fenilo	
40 IIA-131	fenilo	
45 IIA-132	fenilo	
50 IIA-133	fenilo	
55 IIA-134	fenilo	
60 IIA-135	3,4-dimetoxifenilo	

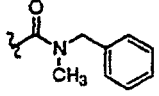
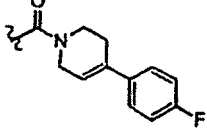
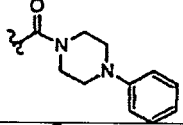
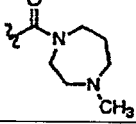
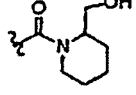
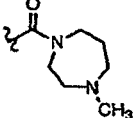
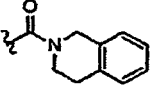
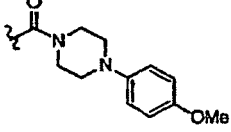
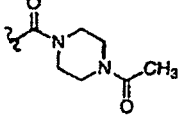
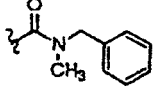
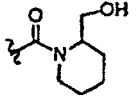
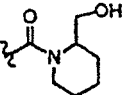
60

65

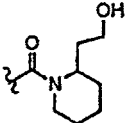
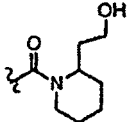
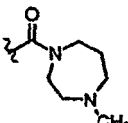
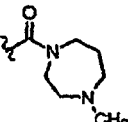
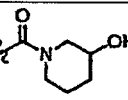
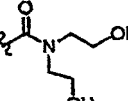
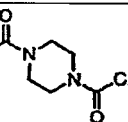
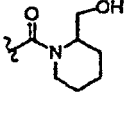
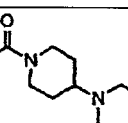
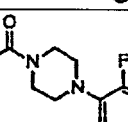
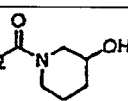
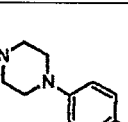
ES 2 269 458 T3

N°	T-R ³	Q-R ⁴
5 IIA-136	3,4-dimetoxifenilo	
10 IIA-137	3,4-dimetoxifenilo	
15 IIA-138	3-metilfenilo	
20 IIA-139	3-metilfenilo	
25 IIA-140	3-metilfenilo	
30 IIA-141	2-fluoro, 3-clorofenilo	
35 IIA-142	3-clorofenilo	
40 IIA-143	3-clorofenilo	
45 IIA-144	3-clorofenilo	
50 IIA-145	3-clorofenilo	
55 IIA-146	3-clorofenilo	
60 IIA-147	fenilo	
65 IIA-148	fenilo	

ES 2 269 458 T3

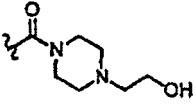
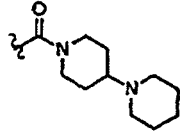
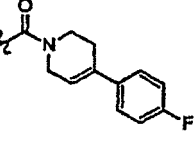
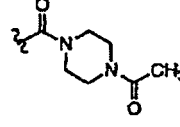
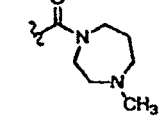
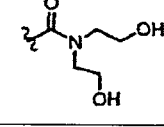
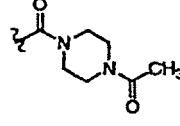
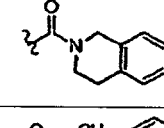
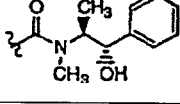
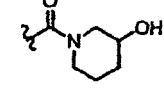
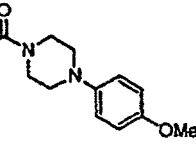
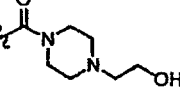
N°	T-R ²	Q-R ⁴
5 IIA-149	3,4-dimetoxifenilo	
10 IIA-150	3,4-dimetoxifenilo	
15 IIA-151	3-metilfenilo	
20 IIA-152	3-metilfenilo	
25 IIA-153	fenilo	
30 IIA-154	fenilo	
35 IIA-155	fenilo	
40 IIA-156	3,4-dimetoxifenilo	
45 IIA-157	3,4-dimetoxifenilo	
50 IIA-158	3-metilfenilo	
55 IIA-159	3-metilfenilo	
60 IIA-160	3-clorofenilo	

ES 2 269 458 T3

N°	T-R'	Q-R ¹
5 IIA-161	fenilo	
10 IIA-162	3-clorofenilo	
15 IIA-163	3,4-dimetoxifenilo	
20 IIA-164	3-clorofenilo	
25 IIA-165	fenilo	
30 IIA-166	fenilo	
35 IIA-167	fenilo	
40 IIA-168	3,4-dimetoxifenilo	
45 IIA-169	3,4-dimetoxifenilo	
50 IIA-170	3,4-dimetoxifenilo	
55 IIA-171	3-metilfenilo	
60 IIA-172	3-metilfenilo	

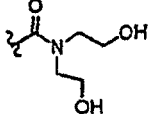
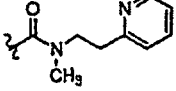
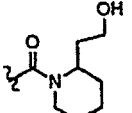
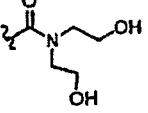
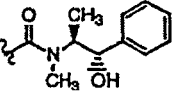
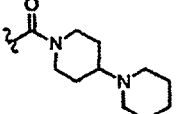
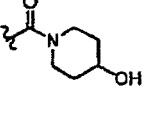
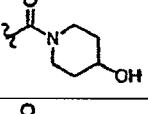
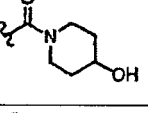
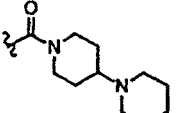
65

ES 2 269 458 T3

N°	T-R ²	Q-R ⁴
5 IIA-173	3-metilfenilo	
10 IIA-174	3-metilfenilo	
15 IIA-175	3-metilfenilo	
20 IIA-176	3-metilfenilo	
25 IIA-177	2-fluoro-3-clorofenilo	
30 IIA-178	2-fluoro-3-clorofenilo	
35 IIA-179	2-fluoro-3-clorofenilo	
40 IIA-180	2-fluoro-3-clorofenilo	
45 IIA-181	fenilo	
50 IIA-182	3-clorofenilo	
55 IIA-183	3-clorofenilo	
60 IIA-184	3-clorofenilo	

65

ES 2 269 458 T3

N°	T-R ²	Q-R ⁴
5 IIA-185	3-clorofenilo	
10 IIA-186	3-clorofenilo	
15 IIA-187	3-metilfenilo	
20 IIA-188	3-metilfenilo	
25 IIA-189	2-fluoro-3-clorofenilo	
30 IIA-190	2-fluoro-3-clorofenilo	
35 IIA-191	fenilo	
40 IIA-192	3,4-dimetoxifenilo	
45 IIA-193	3-metilfenilo	
50 IIA-194	fenilo	

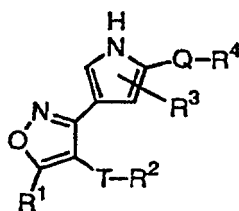
55

60

65

ES 2 269 458 T3

Otra forma de realización de esta invención se refiere a los compuestos presentados por la fórmula IIIA o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



III-A

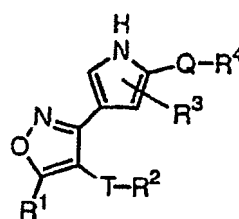
15

Compuestos preferidos de fórmula III-A incluyen aquellos que tienen una o más, y más preferentemente, todas las siguientes características: (a) Q es -CO-, -CO₂-, o -CONH-; (b) T es un enlace de valencia, -NHC(O)-, o -NHCH₂-, (c) R¹ es hidrógeno o NHR; (d) R² es un anillo arilo opcionalmente sustituido, preferentemente un anillo fenilo, y más preferentemente un anillo fenilo con hasta un sustituyente L-W y hasta tres sustituyentes R⁸; (e) W se selecciona entre R⁹, CH(R⁹)₂, CH(R⁹)N(R⁹)₂, o N(R⁹)₂; (f) R³ es hidrógeno; (g) R⁴ se selecciona entre -R⁶, -NH₂, -NHR⁶, -N(R⁶)₂, o -NR⁶(CH₂)_yN(R⁶)₂; (h) R⁶ es R⁵, -(CH₂)_yCH(R⁷)₂, o -(CH₂)_yR⁷; y/o (i) R⁷ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo.

Los sustituyentes R⁸ preferidos del grupo fenilo R², si estuviese presente, incluyen halo, nitro, haloalquilo, hidroxialquilo, alifático C₁₋₆, alcoxi, amino, y heterociclilo. Los grupos L preferidos incluyen -CH₂-, -CH₂NH-, -CH₂NHC(O)-, -NH-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂O-, -CH₂C(O)NH-, -CH₂NHCH₂CH₂NHC(O)-, y -CH₂NHC(O)CH₂CH₂NHC(O). Los grupos W preferidos incluyen -CH(alifático C₁₋₆)NC(O)(alifático C₁₋₆), -CH(CH₂OH)NC(O)(alifático C₁₋₆), -CH(CH₂SH)NC(O)(alifático C₁₋₆), -N(alifático C₁₋₆)₂, -heterociclilo (por ejemplo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperidinilo), -CH(alifático C₁₋₆)NH₂, -CH(alifático C₁₋₆)NC(O)O(alifático C₁₋₆), -CH₂CN, y -CH₂N(alifático C₁₋₆)₂.

Cuando R⁴ es R⁶, los grupos R⁶ preferidos incluyen pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, y piperacina-1-ilo en los que cada grupo está opcionalmente sustituido. Cuando R⁴ es -NHR⁶ o -N(R⁶)₂, los grupos R⁶ preferidos incluyen adicionalmente -(CH₂)_yR⁷ y -(CH₂)_yCH(R⁷)₂. Los ejemplos de R⁶ y R⁷ preferidos incluyen piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, imidazolilo, furan-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, ciclohexilo, fenilo, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, e isopropilo, en los que cada grupo está opcionalmente sustituido.

Estructuras ejemplares de fórmula IIIA, en la que R¹ y R³ son cada uno hidrógeno, se presentan en la Tabla 2 a continuación.



III-A

55

60

65

ES 2 269 458 T3

TABLA 2

Compuestos de fórmula III-A

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

N°	T-R ²	Q-R ¹
IIIA-1	fenilo	CON(Me) ₂
IIIA-2	2-clorofenilo	CONHCH ₂ (Ph)
IIIA-3	2-clorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
IIIA-4	4-metoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
IIIA-5	3-fluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
IIIA-6	3-metoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
IIIA-7	2,5-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
IIIA-8	3,4-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
IIIA-9	2,3-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
IIIA-10	2,5-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
IIIA-11	4-metoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
IIIA-12	3-fluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
IIIA-13	3-metoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
IIIA-14	2,5-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
IIIA-15	3,4-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
IIIA-16	2,3-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
IIIA-17	2,5-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
IIIA-18	4-metoxifenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
IIIA-19	2,5-difluorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
IIIA-20	4-fluorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
IIIA-21	4-fluorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)

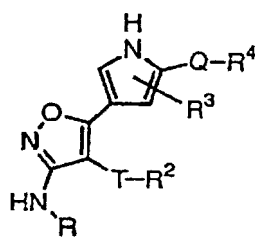
55

60

65

ES 2 269 458 T3

Según otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula IVA o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.



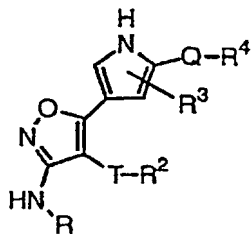
15
IV-A

20 Compuestos preferidos de fórmula IV-A incluyen aquellos que tienen una o más, y más preferentemente, todas las siguientes características: (a) Q es -CO-, -CO₂-, o -CONH-; (b) T es un enlace de valencia, -NHC(O)-, o -NHCH₂-; (c) R² es un anillo arilo opcionalmente sustituido, más preferentemente un anillo fenilo con hasta un sustituyente L-W y hasta tres sustituyentes R⁸; (d) R³ es hidrógeno; (e) R⁴ se selecciona entre -R⁶, -NH₂, -NHR⁶, -N(R⁶)₂, o -NR⁶(CH₂)_yN(R⁶)₂; (f) R⁶ es R⁵, -(CH₂)_yCH(R⁷)₂, o -(CH₂)_yR⁷; y/o (g) R⁷ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo.

25 Los sustituyentes R⁸ preferidos del grupo fenilo R², si estuviese presente, incluyen halo, nitro, haloalquilo, hidroxialquilo, alifático C₁₋₆, alcoxi, amino, y heterociclilo.

30 Cuando R⁴ es R⁶, los grupos R⁶ preferidos incluyen pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, y piperacina-1-ilo en los que cada grupo está opcionalmente sustituido. Cuando R⁴ es -NHR⁶ o -N(R⁶)₂, los grupos R⁶ preferidos incluyen adicionalmente -(CH₂)_yR⁷ y -(CH₂)_yCH(R⁷)₂. Los ejemplos de R⁶ y R⁷ preferidos incluyen piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, imidazolilo, furan-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, ciclohexilo, fenilo, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, e isopropilo, en los que cada grupo está opcionalmente sustituido.

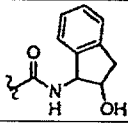
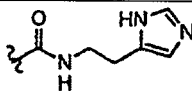
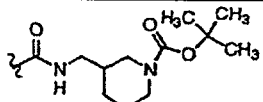
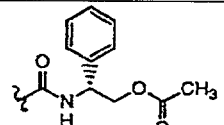
35 Estructuras ejemplares de fórmula IV-A, en la que R³ es hidrógeno, se presentan en la Tabla 3 a continuación.



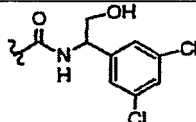
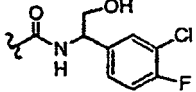
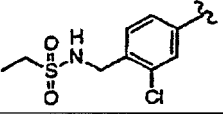
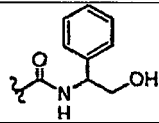
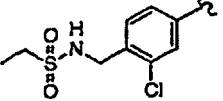
45
IV-A

ES 2 269 458 T3

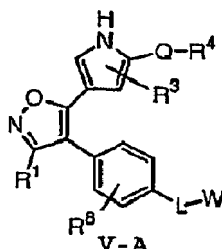
TABLA 3
Compuestos IV-A

N°	R	T-R ²	Q-R ¹
IVA-1	H	fenilo	CON(Me)
IVA-2	H	fenilo	CO ₂ Et
IVA-3	H	3-NO ₂ -fenilo	CONHNH
IVA-4	H	fenilo	CO(pirrolidin-1-ilo)
IVA-5	Me	fenilo	CONHCH ₂ (Ph)
IVA-6	H	3-NO ₂ -fenilo	CO ₂ Et
IVA-7	H	4-Cl-fenilo	CO ₂ Et
IVA-8	Me	4-OMe-fenilo	CO ₂ Et
IVA-9	H	3-NH ₂ -fenilo	CO ₂ Et
IVA-10	H	3-OMe-fenilo	CO ₂ Et
IVA-11	H	4-F-fenilo	CO ₂ Et
IVA-12	H	4-NO ₂ -fenilo	CO ₂ Et
IVA-13	Et	3-Cl-fenilo	CO ₂ Et
IVA-14	H	3-F-fenilo	CO ₂ Et
IVA-15	H	fenilo	CO ₂ H
IVA-16	Me	3-Cl-fenilo	CONHCH ₂ (pirid-4-ilo)
IVA-17	H	5-Cl-fenilo	
IVA-18	H	5-F-fenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
IVA-19	Me	5,6-F ₂ -fenilo	CO(4-Me-piperidin-1-ilo)
IVA-20	H	4-Cl-fenilo	CONHCH ₂ (pirid-4-ilo)
IVA-21	H	4,5-(OMe) ₂ -fenilo	
IVA-22	Me	4,5-Cl ₂ -fenilo	
IVA-23	H	3-Cl-fenilo	

ES 2 269 458 T3

IVA-24	H	3-Cl-fenilo	
IVA-25	Me	3,5-Cl,-fenilo	
IVA-26	H		
IVA-27	H		CON (Me) ₂

Según otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos en los que T es un enlace de valencia y R² es un anillo fenilo sustituido con L-W y hasta tres R⁸, de fórmula VA o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Compuestos preferidos de fórmula V-A incluyen aquellos que tienen una o más, y más preferentemente, todas las siguientes características: (a) Q es -CO-, -CO₂-, o -CONH-; (b) R¹ es hidrógeno o NHR; (c) W se selecciona entre R⁹, CH(R⁹)₂, CH(R⁹)N(R⁹)₂, o N(R⁹)₂; (d) R³ es hidrógeno; (e) R⁸, si estuviese presente, es halógeno, -R', -OR', -SR', -NO₂, -CN, o -N(R⁵)₂; (f) R⁴ se selecciona entre -R⁶, -NH₂, -NHR⁶, -N(R⁶)₂, o -NR⁶(CH₂)_yN(R⁶)₂; (g) R⁶ es R⁵, -(CH₂)_yCH(R⁷)₂, o -(CH₂)_yR⁷; y/o (h) R⁷ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo.

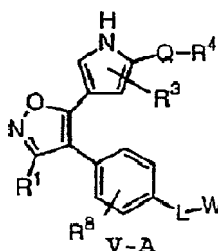
Los sustituyentes R⁸ preferidos del grupo fenilo R² incluyen halo, nitro, haloalquilo, hidroxialquilo, alifático C₁₋₆, alcoxi, amino, y heterociclilo.

Los grupos L preferidos incluyen -CH₂-, -CH₂NH-, -CH₂NHC(O)-, -NH-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂O-, -CH₂C(O)NH-, -CH₂NHCH₂CH₂NHC(O)-, y -CH₂NHC(O)CH₂CH₂NHC(O).

Los grupos W preferidos incluyen -CH(alifático C₁₋₆)NC(O)(alifático C₁₋₆), -CH(CH₂OH)NC(O)(alifático C₁₋₆), -CH(CH₂SH)NC(O)(alifático C₁₋₆), -N(alifático C₁₋₆)₂, -heterociclilo (por ejemplo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperidinilo), -CH(alifático C₁₋₆)NH₂, -CH(alifático C₁₋₆)NC(O)O(alifático C₁₋₆), -CH₂CN, y -CH₂N(alifático C₁₋₆)₂.

Cuando R⁴ es R⁶, los grupos R⁶ preferidos incluyen pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, y piperacín-1-ilo en los que cada grupo está opcionalmente sustituido. Cuando R⁴ es -NHR⁶ o -N(R⁶)₂, los grupos R⁶ preferidos incluyen adicionalmente -(CH₂)_yR⁷ y -(CH₂)_yCH(R⁷)₂. Los ejemplos de R⁶ y R⁷ preferidos incluyen piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, imidazolilo, furan-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, ciclohexilo, fenilo, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, e isopropilo, en los que cada grupo está opcionalmente sustituido.

Estructuras ejemplares de fórmula V-A, en la que R³ es hidrógeno, se presentan en la Tabla 4 a continuación.



ES 2 269 458 T3

TABLA 4
Compuestos de fórmula V-A

N°	R ¹		Q-R ¹
VA-1	H		CON(Me) ₂
VA-2	H		CO ₂ Et
VA-3	H		CONHNH ₂
VA-4	NHMe		
VA-5	NHMe		
VA-6	NHMe		
VA-7	NH ₂ t		CONHCH (tetrahidrofuran-2-ilo)
VA-8	NHMe		CO(4-Me-piperidin-1-ilo)
VA-9	H		CONHCH (pirid-4-ilo)
VA-10	H		
VA-11	H		
VA-12	H		
VA-13	H		

ES 2 269 458 T3

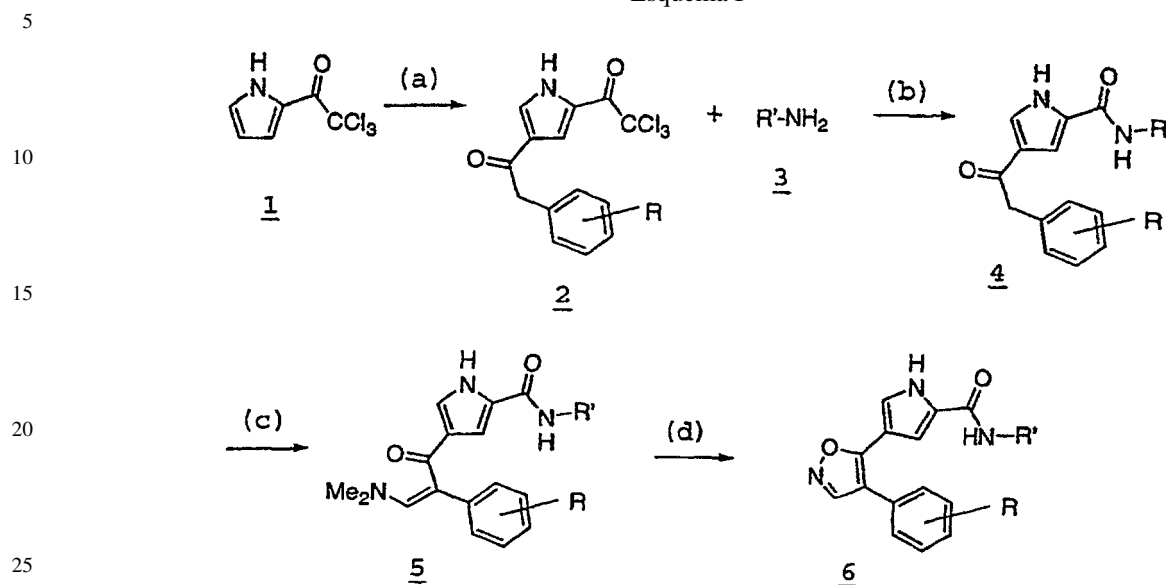
5 VA-14	H		
10 VA-15	NH ₂		CONHPh
15 VA-16	NH ₂		CONHCH ₂ (pirid-4-ilo)
20 VA-17	NH ₂		
25 VA-18	NH ₂		
30 VA-19	H		
35 VA-20	H		
40 VA-21	H		
45 VA-22	Me		
50 VA-23	H		

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

ES 2 269 458 T3

En general, los presentes compuestos se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por aquellos expertos en la materia para compuestos análogos, como se ilustra mediante los Esquemas generales I, II, III, y IV siguientes.

Esquema I



30 Reactivos y condiciones: (a) PhCH₂COCl, AlCl₃, CH₂Cl₂, 15 minutos, temperatura ambiente (b) DMF, 24 h, temperatura ambiente (c) (Me₂N)₂CHO-t-Bu, THF, 48 h, temperatura ambiente (d) H₂NOH·HCl, K₂CO₃, EtOH, 12 h, reflujo.

35 Una serie de compuestos de fórmula II-A se prepararon de la siguiente manera, como se muestra en el Esquema I anterior. En la etapa (a), se preparó una serie de intermedios de Friedel-Crafts **2** separados a partir de 2-tricloroacetylpirrol (**1**) tratando una disolución concentrada del pirrol y del cloruro de acilo apropiado con AlCl₃ en dicloroetano a 25°C. Después de 1 hora, la suspensión resultante se purificó por cromatografía para dar los compuestos de fórmula **2**.

40 En la etapa (b), cada compuesto **2** primero se disolvió en DMF. También se preparó una disolución aparte de 1,2 equivalentes de cada una de las seis aminas **3** en DMF. Usando un sintetizador de Bohden en paralelo, cada compuesto **2** se trató con cada amina **3**. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se concentró a vacío para dar los compuestos de fórmula **4**.

45 En la etapa (c), los concentrados del compuesto **4** se disolvieron en THF. Usando el sintetizador de Bohden en paralelo, cada compuesto **4** a continuación se trató con una disolución de (Me₂N)₂CHO-t-Bu en THF. Las mezclas resultantes se agitaron de nuevo a temperatura ambiente durante 48 horas y a continuación se concentraron a vacío para dar los compuestos de fórmula **5**.

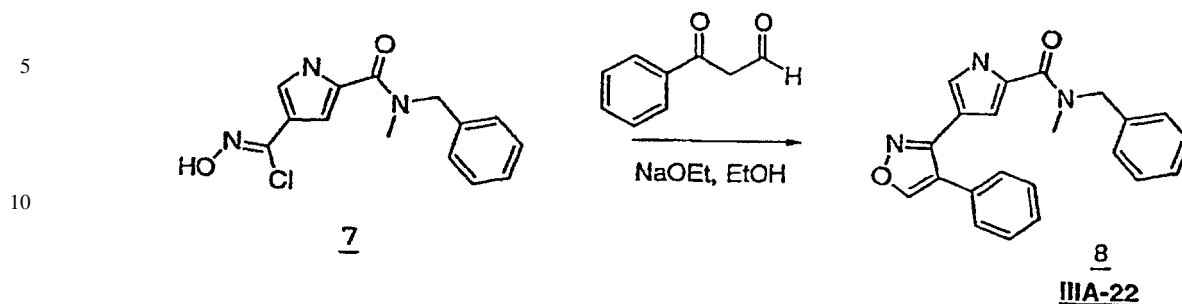
50 En la etapa (d), los concentrados del compuesto **5** se disolvieron primero en etanol. Usando el sintetizador de Bohden en paralelo, cada compuesto **5** se trató con K₂CO₃ y H₂NOH·HCl. Las mezclas resultantes se agitaron a temperatura de reflujo durante 12 horas y a continuación se concentraron a vacío para dar los compuestos de fórmula **6**.

55 Cada compuesto se purificó por HPLC preparativa (Gilson) en una columna de fase inversa C18 eluida con un gradiente de MeCN del 10-90% (TFA al 0,1%) en agua durante 15 minutos. Los detalles de las condiciones usadas para preparar los compuestos como se ha descrito en el Esquema I se mencionan en los Ejemplos.

60

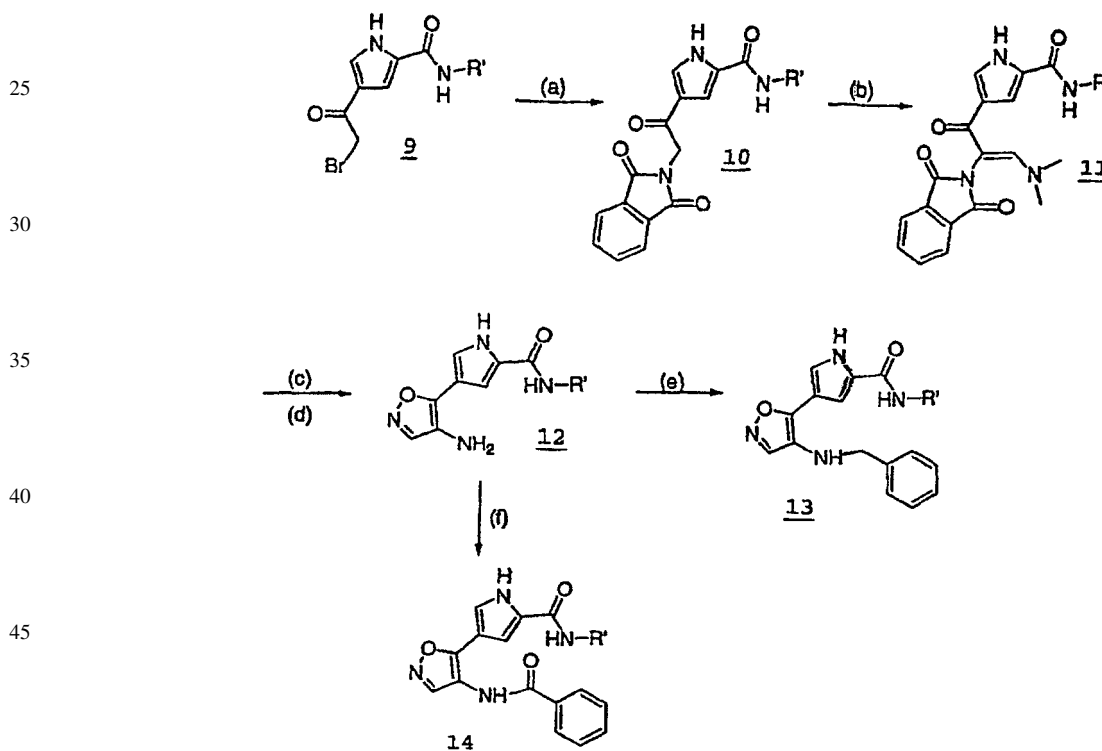
65

Esquema II



15 Como se muestra en el Esquema II anterior, usando la preparación del compuesto IIIA-22 como ejemplo, los compuestos de fórmula III-A se pueden preparar según los procedimientos de Zohdi, y col., *J. Chem. Res., Synop* (1991) 11, págs. 322-323.

Esquema III



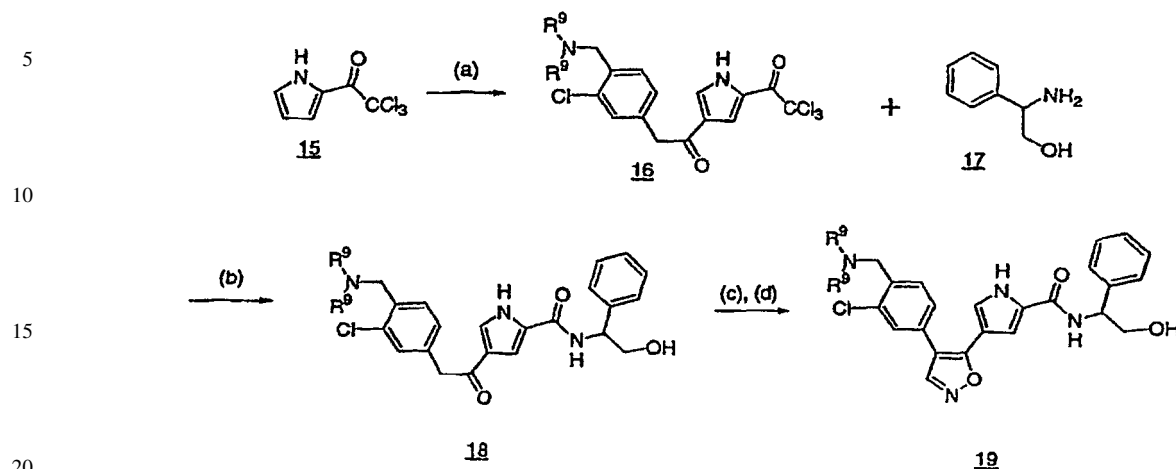
Reactivos y condiciones: (a) ftalimida potásica (b) reactivo de Brederick (c) hidracina (d) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$, K_2CO_3 , EtOH, 12 h, reflujo (e) bromuro de bencilo (f) cloruro de benzóilo.

55 El Esquema III anterior representa un procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula I en la que T es NH_2 , NH_2CH_2 , o $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$. En la etapa (a), el compuesto de bromoacetilo 9 se trata con ftalimida potásica para formar el aminocompuesto protegido 10. El compuesto 10 se trata a continuación con el reactivo de Brederick para formar el compuesto enaminona 11. En la etapa (c), la enaminona 11 se condensa con hidroxilamina para formar el compuesto isoxazol que se trata con hidracina en la etapa (d) para retirar el grupo protector ftalimida para dar el aminocompuesto 12. El aminocompuesto 12 se puede hacer reaccionar con una variedad de reactivos para dar diversos compuestos de fórmula I en la que T es distinto de un enlace de valencia. Por ejemplo, el compuesto 12 se trata con un derivado de bromuro de bencilo en la etapa (e) para dar el compuesto bencilamina 13. En la etapa (f) el aminocompuesto 12 se trata con un derivado de cloruro de benzóilo para dar el compuesto benzamida 14. Otros compuestos de fórmula I en la que T es distinto de un enlace de valencia se pueden preparar mediante procedimientos sustancialmente similares a aquellos presentados en el Esquema III anterior por modificaciones de los mismos que son muy conocidas por aquellos expertos en la materia.

60

65

Esquema IV



Reactivos y condiciones: (a) 3-Cl-4-(R⁹)₂-aminometil-PhCH₂COCl, AlCl₃, CH₂Cl₂, 2 horas, temperatura ambiente (b) DMF, 24 h, temperatura ambiente (c) (Me₂N)₂-O-t-Bu, THF, 24 h, temperatura ambiente (d) H₂NOH·HCl, K₂CO₃, EtOH, 12 h, reflujo.

El Esquema IV anterior muestra una vía sintética general que se puede usar para preparar compuestos de fórmula V-A. Estos compuestos se pueden preparar mediante procedimientos sustancialmente similares a aquellos descritos en el Esquema I anterior.

Según otra forma de realización, la invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para la inhibición de la actividad quinasa de la ERK o la AKT en una muestra biológica. Este procedimiento comprende la etapa de puesta en contacto de dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por consiguiente, la invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento para la inhibición de la actividad quinasa de la ERK o la AKT en una muestra biológica que comprende la etapa de puesta en contacto de dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula II-A, III-A, IV-A, o V-A; y más preferentemente, con un compuesto listado en las Tablas 1-4.

El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento incluye cultivos celulares o sus extractos; material obtenido por biopsia de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o sus extractos.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la preparación de un compuesto farmacéutico para el tratamiento de una enfermedad en un paciente que se alivia mediante el tratamiento con un inhibidor de las proteína-quinasas ERK o AKT.

Por consiguiente, la forma de realización se refiere al uso de un compuesto con las fórmulas II-A, III-A, VI-A, o V-A, y más preferentemente, un compuesto listado en las Tablas 1-4.

Las composiciones farmacéuticas útiles para tales procedimientos se describen a continuación y son otro aspecto de la presente invención.

El presente procedimiento es especialmente útil para el tratamiento de una enfermedad que se alivia mediante el uso de un inhibidor de la ERK.

La actividad de los compuestos como inhibidores de la proteína-quinasa, por ejemplo como inhibidores de la ERK, se puede probar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Usando la ERK como ejemplo, los ensayos *in vitro* incluyen pruebas que determinan la inhibición de la actividad quinasa o de la actividad ATPasa de la ERK activada. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la ERK y se puede medir mediante el radiomarcado del inhibidor antes de la unión, el aislamiento del complejo inhibidor/ERK y la determinación de la cantidad de radiomarcador unido, o realizando un experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con ERK unida a radioligandos conocidos. Se puede usar cualquier tipo o isoforma de la ERK, dependiendo del tipo o isoforma de la ERK que se tenga que inhibir.

Los inhibidores de la proteína-quinasa de esta invención, o sus sales farmacéuticas, se pueden formular en composiciones farmacéuticas para la administración a animales o humanos. Estas composiciones farmacéuticas eficaces para tratar o prevenir una dolencia mediada por la proteína-quinasa que comprenden el inhibidor de la proteína-quinasa en una cantidad suficiente para inhibir de manera medible la actividad proteína-quinasa (por ejemplo, la actividad de la ERK o la AKT) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, son otra forma de realización de la presente invención. El término “inhibir de manera medible”, como se usa en el presente documento significa un cambio medible en la actividad entre una muestra que contiene dicho inhibidor y una muestra que solamente contiene la proteína-quinasa.

Los compuestos de esta invención son inhibidores de las quinasas ERK y AKT según se ha determinado mediante ensayo enzimático. Los detalles de las condiciones usadas para los ensayos enzimáticos se exponen en los Ejemplos a continuación. Por consiguiente, estos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades o dolencias mediadas por la ERK o la AKT.

El término “enfermedad” o “dolencia mediada por la ERK”, como se usa en el presente documento significa cualquier enfermedad u otra dolencia deletérea en la que se sabe que la ERK desempeña un papel. Tales dolencias incluyen, sin limitación, cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedades cardiovasculares incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con hormonas. El término “cáncer” incluye, pero no está limitado a los siguientes cánceres: mama, ovario, cuello del útero, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma pulmonar, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de la vejiga, carcinoma hepático y de los conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, de Hodgkin, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, y leucemia.

El término “enfermedad” o “dolencia mediada por la AKT”, como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra dolencia deletérea en la que se sabe que la AKT desempeña un papel. Las enfermedades o dolencias mediadas por la AKT incluyen, pero no están limitadas a, trastornos proliferativos, cáncer, y trastornos neurodegenerativos.

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

Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención. Las sales particularmente preferidas son aquellas que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un mamífero (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado oralmente se absorba más fácilmente en la sangre) o que mejore la entrada del compuesto parental en un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) en relación a las especies parentales.

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

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas procedentes de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales de ácido adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. En la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden emplear otros ácidos, tales como el ácido oxálico, aunque por sí mismos no sean farmacéuticamente aceptables.

Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), de amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Esta invención también contempla la cuaternización de cualquier grupo que contenga un nitrógeno básico de los compuestos descritos en el presente documento. Los productos solubles o dispersables en agua o en aceite se pueden obtener mediante tal cuaternización.

Vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

ES 2 269 458 T3

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante pulverizador para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular según técnicas conocidas en la materia usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y una disolución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean como disolvente o medio de suspensión aceites no volátiles estériles. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. También se pueden usar para los propósitos de formulación otros tensioactivos usados habitualmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad, que se usan habitualmente en la fabricación de sólidos, líquidos u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero no limitado a, cápsulas, comprimidos, y suspensiones o disoluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos usados habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración por vía oral en forma de comprimidos, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz desecado. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para la administración por vía rectal. Éstos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura del recto, y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, de la piel, o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede llevar a cabo con una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o con una formulación en enema adecuada. También se pueden usar tópicamente parches transdérmicos.

Para las aplicaciones por vía tópica, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento adecuado que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración por vía tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, polioxietileno, compuestos de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en una solución salina estéril ajustada a pH isotónico, o, preferentemente, en forma de disoluciones salinas estériles ajustadas a pH isotónico, con o sin un agente conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar por inhalación o aerosol nasal. Tales composiciones se preparan según técnicas muy conocidas en materia de formulación farmacéutica y se pueden preparar en forma de disoluciones en tampón salino, empleando alcohol bencílico u otros agentes conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

La cantidad de inhibidor de la ERK o la AKT que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del hospedador tratado, y el modo particular de administración.

ES 2 269 458 T3

Preferentemente, las composiciones se deben formular de manera que se pueda administrar una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor aproximadamente a un paciente que reciba estas composiciones.

Además se debe entender que una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, periodo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y el criterio del facultativo encargado y la gravedad de la enfermedad particular tratada. La cantidad de inhibidor también dependerá del compuesto particular en la composición.

Los inhibidores de la quinasa de esta invención o sus composiciones farmacéuticas también se pueden incorporar en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, cánulas y catéteres. Las cánulas vasculares, por ejemplo, se han usado para tratar laestenosis (re-estrechamiento de la pared del vaso después de una lesión). No obstante, los pacientes que usan cánulas u otros dispositivos implantables presentan riesgos de formación de coágulos o activación plaquetaria. Estos efectos no deseados se pueden prevenir o mitigar recubriendo previamente el dispositivo con una composición que comprenda un inhibidor de la quinasa. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describe en las patentes de EE.UU. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son materiales poliméricos normalmente biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, poli(ácido láctico), acetato de etilvinilo, y sus mezclas. Los recubrimientos se pueden cubrir opcionalmente de manera adicional mediante una cubierta superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o sus combinaciones para conferir unas características de liberación controlada a la composición. Los dispositivos implantables recubiertos con un inhibidor de la quinasa de esta invención son otra forma de realización de la presente invención.

Según otra forma de realización, la presente invención proporciona el uso de una de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una dolencia mediada por la ERK o la AKT. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un humano.

Preferentemente, la composición farmacéutica se usa para tratar o prevenir una dolencia seleccionada entre cánceres, tales como cánceres de mama, colon, próstata, piel, páncreas, cerebro, tracto genitourinario, sistema linfático, estómago, laringe y pulmón, incluyendo adenocarcinoma pulmonar y cánceres de pulmón de células pequeñas, ic-tus, diabetes, hepatomegalia, cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, y enfermedades víricas, o cualquier enfermedad o trastorno específicos descritos anteriormente.

Dependiendo de la dolencia particular mediada por la ERK o la AKT a tratar o prevenir, se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar o prevenir esa dolencia, junto con los inhibidores de la ERK o la AKT de esta invención. Por ejemplo, se pueden combinar agentes quimioterapéuticos u otros agentes anti-proliferativos con los inhibidores de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero no están limitados a, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecán, taxol, interferones, y derivados de platino.

Otros ejemplos de agentes terapéuticos con los que los inhibidores de esta invención también se pueden combinar incluyen, sin limitación, agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides, bloqueantes del TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalacina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalacina; factores neurotróficos tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores de la MAO, interferones, anti-convulsivos, bloqueantes de los canales iónicos, riluzol, y agentes anti-parkinsonianos; agentes para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular tal como beta-bloqueantes, inhibidores de la ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes de los canales de calcio, y estatinas; agentes para el tratamiento de enfermedades hepáticas tales como corticoesteroides, colestiramina, interferones, y agentes antivirales; agentes para el tratamiento de trastornos sanguíneos tales como corticoesteroides, agentes anti-leucémicos, y factores de crecimiento; agentes para el tratamiento de la diabetes tales como insulina, análogos de la insulina, inhibidores de la alfa-glucosidasa, biguanidas, y sensibilizadores a la insulina; y agentes para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia tales como gamma-globulina.

Estos agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar separadamente, o como parte de un régimen de dosificación múltiple, a partir de la composición que contiene el inhibidor de la quinasa. Alternativamente, estos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclados junto con el inhibidor en una composición única.

Para que la invención descrita en el presente documento se entienda con mayor profundidad, se presentan los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos solamente tienen fines ilustrativos y no se deben interpretar como una limitación de esta invención de ninguna manera.

65

ES 2 269 458 T3

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Los compuestos de fórmula II-A se prepararon de la siguiente manera de forma paralela, como se ha mostrado en el Esquema I representado anteriormente. En la etapa (a), se preparó una serie de intermedios de Friedel-Crafts 2 separados a partir de 2-tricloroacetilpirrol (1) tratando una disolución concentrada del pirrol (1 equivalente) y del cloruro de acilo apropiado (1 equivalente) con AlCl_3 (1 equivalente) en la mínima cantidad de dicloroetano a 25°C. Después de 1 hora, la suspensión resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar los compuestos de fórmula 2.

10 En la etapa (b), cada compuesto 2 se disolvió en primer lugar en DMF. También se preparó una disolución separada de 1,2 equivalentes de cada una de las seis aminas 3 en DMF. Usando un sintetizador de Bohden en paralelo, cada compuesto 2 se trató con cada amina 3. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se concentró a vacío para dar los compuestos de fórmula 4.

20 En la etapa (c), los concentrados del compuesto 4 se disolvieron en THF. Usando el sintetizador de Bohden en paralelo, cada compuesto 4 a continuación se trató con una disolución de $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CHO}-t\text{-Bu}$ (10 equivalentes) en THF. Las mezclas resultantes se agitaron de nuevo a temperatura ambiente durante 48 horas y a continuación se concentraron a vacío para dar los compuestos de fórmula 5.

25 En la etapa (d), los concentrados del compuesto 5 se disolvieron primero en etanol. Usando el sintetizador de Bohden en paralelo, cada compuesto 5 se trató con K_2CO_3 (2 equivalentes) y $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ (2,0 equivalentes). Las mezclas resultantes se agitaron a temperatura de reflujo durante 12 horas y a continuación se concentraron a vacío para dar los compuestos de fórmula 6.

30 Cada compuesto se purificó por HPLC preparativa (Gilson) en una columna de fase inversa C_{18} eluida con un gradiente de MeCN del 10-90% (TFA al 0,1%) en agua durante 15 minutos. Los datos de caracterización para estos compuestos se resumen en la Tabla 5 a continuación e incluyen datos de LC/MS, HPLC y RMN ^1H .

35 A menos que se indique otra cosa, el procedimiento de HPLC usado para la determinación del tiempo de retención es como sigue: en una columna YMC ODS-AQ 55 120A con un tamaño de 3,0 x 150 mm, se corrió un gradiente de agua:MeCN, TFA al 0,1% (95:5 → 0:100) durante 15 minutos a 1 ml/min y 214 nm.

40 Como se usa en el presente documento, el término " T_r " se refiere al tiempo de retención, en minutos, obtenido para el compuesto usando el procedimiento de HPLC como se ha indicado.

45 Cuando sea aplicable, los datos de RMN ^1H también se resumen en la Tabla 5 a continuación en la que "Y" designa que los datos de RMN ^1H están disponibles y se encontró que eran coherentes con la estructura. Los números de los compuestos corresponden a los números de los compuestos listados en la Tabla 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 269 458 T3

TABLA 5

Datos de caracterización para los compuestos seleccionados

Compuesto N° IIA-	M+1	M-1	Pureza de la HPLC (%)	T _r (min)	RMN ¹ H
1	282		100	8,6	Y
3	358	356	75	9,61	-
6	363	361	100	-	-
15	381	379	93	-	-
16	381	379	100	-	-
17	381	379	100	-	-
23	374	372	100	-	-
24	374	372	100	-	-
29	425	423	98	-	-
30	401	399	100	-	-
31	401	399	98	-	-
32	401	399	100	-	-
36	354	352	96	-	-
37	384	-	90	-	-
38	360	358	100	-	-
39	360	358	75	-	-
42	355	354	100	-	-
43	365	363	100	-	-
44	397	-	92	-	-
45	373	371	100	-	-
46	373	371	100	-	-
47	354	352	85	7,92	Y
48	379	377	84	7,96	-

ES 2 269 458 T3

	Compuesto N° IIA-	M+1	M-1	Pureza de la HPLC (%)	T _r (min)	RMN ¹ H
5	49	372	370	90	9,82	-
	50	399	397	87	8,37	-
	51	371	369	83	7,56	-
10	52	379	377	100	8,02	-
	53	379	377	100	7,83	-
	54	372	370	95	9,91	-
15	55	399	397	95	8,44	-
	56	358	356	73	9,64	-
	57	371	369	83	7,66	-
20	58	413	411	93	8,6	-
	59	433	431	100	9,09	-
	60	392	390	74	10,35	-
25	61	405	403	70	8,26	-
	62	397	395	100	7,99	-
	63	397	395	100	7,98	-
30	64	390	388	100	9,75	-
	65	417	415	89	8,42	-
	66	-	-	86	9,54	-
35	67	389	387	68	7,67	-
	68	-	-	89	8,1	-
	69	-	-	100	8,13	-
40	70	390	-	81	10,01	-
	71	417	415	100	8,56	-
	72	376	374	96	9,75	-
45	73	389	387	62	7,78	-
	74	405	403	97	6,9	-
	75	405	403	93	6,9	-
50	76	398	396	85	8,43	-
	77	425	423	100	7,27	-
	78	384	382	83	8,1	-
55	79	397	395	98	6,59	-
	80	389	387	100	7,29	-
	81	389	387	100	7,29	-
60	82	382	380	100	8,91	-
	83	409	407	100	7,7	-
65	84	368	-	88	8,65	-

ES 2 269 458 T3

Compuesto N°	M+1	M-1	Pureza de la HPLC (%)	T _r (min)	RMN ¹ H
5 IIA- 85	381	379	80	6,97	-
86	413	411	100	8,69	-
10 87	413	411	100	8,67	-
88	406	404	72	10,84	-
89	433	431	100	9,13	-
15 90	392	390	72	10,54	-
91	405	403	74	8,26	-
92	-	-	92	-	Y
20 93	358	356	100	-	Y

25 Ejemplo 2

Ensayo de inhibición de la ERK

30 Los compuestos se sometieron a ensayo para la inhibición de la ERK2 mediante un ensayo enzimático acoplado espectrofotométrico (Fox y col., (1998) *Protein Sci* 7, 2249). En este ensayo, una concentración fija de ERK2 activada (10 nM) se incuba con diversas concentraciones del compuesto en DMSO (2,5%) durante 10 minutos a 30°C en tampón HEPES 0,1 M, pH 7,5, que contiene MgCl₂ 10 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 200 μM, 150 μg/ml de piruvato quinasa, 50 μg/ml de lactato deshidrogenasa, y péptido erktido 200 μM. La reacción se inicia mediante la adición de ATP 65 μM y se controla la velocidad de descenso de la absorbancia a 340 nm. Los valores del porcentaje de inhibición se determinan a una concentración de inhibidor de 10 μM.

40 La Tabla 6 muestra los resultados de la actividad de compuestos seleccionados de esta invención en el ensayo de inhibición de la ERK2. Los números de los compuestos corresponden a los números de los compuestos en la Tabla 1. Los compuestos con una actividad designada como "A" proporcionaron un valor de porcentaje de inhibición por encima del 60%; los compuestos con una actividad designada como "B" proporcionaron un valor de porcentaje de inhibición entre el 30 y el 60%; y los compuestos con una actividad designada como "C" proporcionaron un valor de porcentaje de inhibición inferior al 30%.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 269 458 T3

TABLA 6

Actividad inhibitoria de la ERK2 de compuestos seleccionados

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

N°	Actividad	N°	Actividad
IIA-1	B	IIA-3	B
IIA-4	C	IIA-5	B
IIA-6	C	IIA-7	C
IIA-8	A	IIA-9	A
IIA-10	A	IIA-11	B
IIA-12	B	IIA-13	B
IIA-15	B	IIA-16	B
IIA-17	B	IIA-18	C
IIA-19	B	IIA-20	B
IIA-22	C	IIA-23	B
IIA-24	A	IIA-25	C
IIA-26	C	IIA-27	C
IIA-28	C	IIA-29	C
IIA-36	B	ILV-37	C
IIA-38	B	IIA-39	B
IIA-40	C	IIA-41	C
IIA-42	C	IIA-43	C
IIA-44	C	IIA-45	C
IIA-46	C	IIA-47	A
IIA-48	A	IIA-49	B
IIA-50	C	IIA-51	C
IIA-52	A	IIA-53	B
IIA-54	C	IIA-55	C
IIA-56	C	IIA-57	C
IIA-58	B	IIA-59	C
IIA-60	B	IIA-61	C
IIA-62	A	IIA-63	A
IIA-64	B	IIA-65	C
IIA-66	B	IIA-67	C
IIA-68	A	IIA-69	B
IIA-70	B	IIA-71	C
IIA-72	B	IIA-73	C
IIA-74	B	IIA-80	B

ES 2 269 458 T3

	N°	Actividad	N°	Actividad
	IIA-81	B	IIA-82	B
5	IIA-84	C	IIA-86	A
	IIA-87	B	IIA-88	B
	IIA-90	C	IIA-91	C
10	IIA-106	B	IIA-107	B
	IIA-108	B	IIA-109	B
	IIA-110	B	IIA-111	B
15	IIA-112	A	IIA-113	B
	IIA-114	A	IIA-115	B
	IIA-116	B	IIA-117	C
20	IIA-118	C	IIA-119	B
	IIA-120	A	IIA-121	B
25	IIA-122	C	IIA-123	C
	IIA-124	C	IIA-125	C
	IIA-126	B	IIA-127	B
30	IIA-130	B	IIA-131	C
	IIA-132	C	IIA-133	B
	IIA-134	A	IIA-135	C
35	IIA-136	C	IIA-137	C
	IIA-138	C	IIA-139	C
40	IIA-140	B	IIA-141	C
	IIA-142	C	IIA-143	A
	IIA-144	A	IIA-145	B
45	IIA-146	B	IIA-147	B
	IIA-148	B	IIA-149	C
	IIA-150	B	IIA-151	B
50	IIA-152	C	IIA-153	C
	IIA-155	B	IIA-156	C
	IIA-157	C	IIA-158	B
55	IIA-159	C	IIA-160	B
	IIA-161	C	IIA-162	C
	IIA-164	C	IIA-165	C
60	IIA-166	C	IIA-167	B
	IIA-171	A	IIA-172	B
	IIA-173	C	IIA-174	C
65	IIA-175	A	IIA-176	C
	IIA-177	C	IIA-178	C

ES 2 269 458 T3

N°	Actividad	N°	Actividad
IIA-179	C	IIA-180	C
IIA-181	C	IIA-182	B
IIA-183	B	IIA-184	C
IIA-185	C	IIA-186	C
IIA-187	C	IIA-188	C
IIA-189	B	IIA-190	C
IIA-191	C	-	-

Ejemplo 3

Ensayo de inhibición de la AKT3

Los compuestos se sometieron a una detección sistemática de su capacidad para inhibir la AKT3 usando un ensayo enzimático acoplado convencional (Fox y col., (1998) *Protein Sci* 7, 2249). Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 7,5 100 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones de sustrato finales en el ensayo fueron ATP 170 μM (Sigma Chemicals) y péptido 200 μM (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Los ensayos se llevaron a cabo a 30°C y AKT3 45 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimático acoplado fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 μM, 30 μg/ml de piruvato quinasa, y 10 μg/ml de lactato deshidrogenasa.

Se preparó una disolución madre tampón para el ensayo que contenía todos los reactivos listados anteriormente, con la excepción de la AKT3, DTT, y el compuesto de prueba de interés. Se pusieron 56 μl de la disolución madre en una placa de 384 pocillos seguido de la adición de 1 μl de una disolución madre de DMSO 2 mM que contenía el compuesto de prueba (concentración final del compuesto 30 μM). La placa se incubó previamente durante 10 minutos aproximadamente a 30°C y la reacción se inició mediante la adición de 10 μl de enzima (concentración final 45 nM) y DTT 1 mM. Las velocidades de reacción se obtuvieron usando un lector de placas BioRad Ultramark (Hércules, CA) durante un periodo de lectura de 5 minutos a 30°C.

La Tabla 7 muestra los resultados de la actividad de compuestos seleccionados de esta invención en el ensayo de inhibición de la AKT3. Los números de los compuestos corresponden a los números de los compuestos en la Tabla 1. Los compuestos con una actividad designada como "A" proporcionaron un valor de porcentaje de inhibición por encima del 30%; los compuestos con una actividad designada como "B" proporcionaron un valor de porcentaje de inhibición entre el 20 y el 30%; y los compuestos con una actividad designada como "C" proporcionaron un valor de porcentaje de inhibición inferior al 20%. Todos los valores de porcentaje de inhibición se determinaron a una concentración de inhibidor de 30 μM.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 269 458 T3

TABLA 7

Actividad inhibitoria de la AKT3 de compuestos seleccionados

N°	Actividad	N°	Actividad
IIA-106	B	IIA-107	A
IIA-108	B	IIA-109	A
IIA-110	B	IIA-111	B
IIA-112	B	IIA-113	B
IIA-114	A	IIA-115	B
IIA-116	A	IIA-117	A
IIA-118	A	ILV-119	A
IIA-120	A	IIA-121	C
IIA-122	A	IIA-123	A
IIA-124	C	IIA-125	C
IIA-126	B	IIA-127	B
IIA-131	C	IIA-132	B
IIA-133	C	IIA-134	C
IIA-135	C	IIA-136	C
IIA-139	C	IIA-140	C
IIA-141	C	IIA-142	C
IIA-143	A	IIA-144	C
IIA-145	C	IIA-146	C
IIA-147	C	IIA-148	C
IIA-150	C	IIA-151	B
IIA-153	A	IIA-155	C
IIA-156	C	IIA-159	C

ES 2 269 458 T3

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

N°	Actividad	N°	Actividad
IIA-160	C	IIA-161	C
IIA-162	C	IIA-163	A
IIA-164	A	IIV-165	C
IIA-166	C	IIA-167	C
IIA-171	C	IIA-172	B
IIA-173	B	IIA-174	C
IIA-175	C	IIA-176	C
IIA-177	C	IIA-178	C
IIA-179	C	IIA-180	A
IIA-181	C	IIA-182	B
IIA-183	C	IIA-184	C
IIA-185	C	IIA-186	C
IIA-187	C	IIA-188	C
IIA-189	B	-	-

Aunque se han descrito una serie de formas de realización de esta invención, es evidente que nuestros ejemplos básicos se pueden alterar para proporcionar otras formas de realización que utilicen los compuestos y procedimientos de esta invención. Por lo tanto, se entenderá que el alcance de esta invención debe estar definido por las reivindicaciones adjuntas en más que por las formas de realización específicas que se han representado a modo de ejemplo.

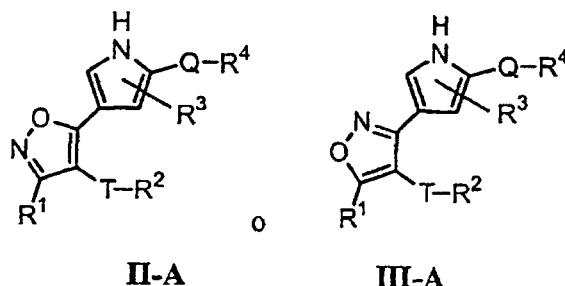
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:

5

10

15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

20

R^1 se selecciona entre R^5 , flúor, $N(R^5)_2$, OR, NRCOR, $CON(R^5)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, o $SO_2N(R^5)_2$;

25

T y Q cada uno se selecciona independientemente entre un enlace de valencia o una cadena alquilideno C_{1-6} saturada o insaturada que está opcionalmente sustituida, y en la que uno o dos carbonos saturados de la cadena son reemplazados opcionalmente por $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-CONH-$, $-CONHNH-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NHCO_2-$, $-O-$, $-NHCONH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHNH-$, $-NHCO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-SO_2NH-$, o $-NHSO_2-$; cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que tiene de uno a seis carbonos;

30

R^2 se selecciona entre CN, flúor, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, heteroarilo, heterociclilo, un grupo alifático acíclico que tiene de uno a seis carbonos, o un grupo alifático cíclico que tiene de cuatro a diez carbonos; en el que R^2 tiene hasta un sustituyente L-W y hasta tres sustituyentes R^8 ;

35

L es una cadena alquilideno C_{1-6} que está opcionalmente sustituida, y en la que hasta dos unidades metileno de L son reemplazadas opcionalmente por $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-CONH-$, $-CONHNH-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NHCO_2-$, $-O-$, $-NHCONH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHNH-$, $-NHCO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2NH-$, o $-NHSO_2-$;

W se selecciona entre R^9 , $CH(R^9)_2$, $CH(R^9)N(R^9)_2$, o $N(R^9)_2$;

R^3 se selecciona entre R, OH, OR, $N(R)_2$, flúor, o CN;

40

R^4 se selecciona entre $-R^6$, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-N(R^6)_2$, o $-NR^6(CH_2)_yN(R^6)_2$;

45

cada R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido que tiene de uno a seis carbonos o dos R^5 sobre el mismo nitrógeno se pueden tomar junto con el nitrógeno para formar un anillo de cuatro a ocho miembros que tiene de uno a tres heteroátomos;

cada R^6 se selecciona independientemente entre R^5 , $-(CH_2)_yCH(R^7)_2$, o $-(CH_2)_yR^7$;

y es 0-6;

50

cada R^7 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado independientemente entre R, arilo, aralquilo, aralcoxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, o alcoxycarbonilo;

55

cada R^8 se selecciona independientemente entre halógeno, $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-NRC(O)R'$, $-NRC(O)N(R^5)_2$, $-NRCO_2R'$, $-NRNRC(O)R'$, $-NRNRC(O)N(R^5)_2$, $-NRNRCO_2R'$, $-C(O)C(O)R'$, $-C(O)CH_2C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OC(O)N(R^5)_2$, $-S(O)_2R'$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-S(O)R'$, $-NRSO_2N(R^5)_2$, $-NRSO_2R'$, $-C(=S)N(R^5)_2$, o $-C(=NH)N(R^5)_2$; en donde cada R' se selecciona independientemente entre hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre un grupo alifático, heteroarilo, heterociclilo, o fenilo; y

60

cada R^9 se selecciona independientemente entre R^5 , R^8 , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, aralquilo, aralcoxi, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo constituido por:

65

(a) Q es $-CO-$, $-CO_2-$, o $-CONH-$;

ES 2 269 458 T3

(b) T es un enlace de valencia, -NHC(O)-, o -NHCH₂-;

(c) R¹ es hidrógeno o NHR;

5 (d) R² es un anillo arilo opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente L-W y hasta tres sustituyentes R⁸;

(e) W se selecciona entre R⁹, CH(R⁹)₂, CH(R⁹)N(R⁹)₂, o N(R⁹)₂;

(f) R³ es hidrógeno;

10

(g) R⁴ se selecciona entre -R⁶, -NH₂, -NHR⁶, -N(R⁶)₂, o -NR⁶(CH₂)_yN(R⁶)₂;

(h) R⁶ es R⁵, -(CH₂)_yCH(R⁷)₂, o -(CH₂)_yR⁷; e

15

(i) R⁷ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo.

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

20

(a) Q es -CO-, -CO₂-, o -CONH-;

(b) T es un enlace de valencia, -NHC(O)-, o -NHCH₂-;

(c) R¹ es hidrógeno o NHR;

25

(d) R² es un anillo arilo opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente L-W y hasta tres sustituyentes R⁸;

(e) W se selecciona entre R⁹, CH(R⁹)₂, CH(R⁹)N(R⁹)₂, o N(R⁹)₂;

30

(f) R³ es hidrógeno;

(g) R⁴ se selecciona entre -R⁶, -NH₂, -NHR⁶, -N(R⁶)₂, o -NR⁶(CH₂)_yN(R⁶)₂;

(h) R⁶ es R⁵, -(CH₂)_yCH(R⁷)₂, o -(CH₂)_yR⁷; e

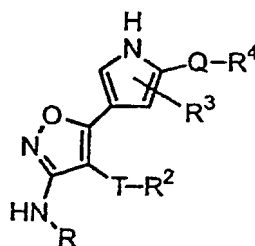
35

(i) R⁷ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo.

4. El compuesto según la reivindicación 3, que tiene la fórmula:

40

45



50

IV-A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo constituido por:

(a) Q es -CO-, -CO₂-, o -CONH-;

60

(b) T es un enlace de valencia, -NHC(O)-, o -NHCH₂-;

(c) R² es un anillo arilo opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente L-W y hasta tres sustituyentes R⁸;

65

(d) R³ es hidrógeno;

(e) R⁴ se selecciona entre -R⁶, -NH₂, -NHR⁶, -N(R⁶)₂, o -NR⁶(CH₂)_yN(R⁶)₂;

ES 2 269 458 T3

(f) R^6 es R^5 , $-(CH_2)_yCH(R^7)_2$, o $-(CH_2)_yR^7$; y

(g) R^7 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo.

5

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

(a) Q es $-CO-$, $-CO_2-$, o $-CONH-$;

10

(b) T es un enlace de valencia, $-NHC(O)-$, o $-NHCH_2-$;

(c) R^2 es un anillo arilo opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente L-W y hasta tres sustituyentes R^8 ;

(d) R^3 es hidrógeno;

15

(e) R^4 se selecciona entre $-R^6$, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-N(R^6)_2$, o $-NR^6(CH_2)_yN(R^6)_2$;

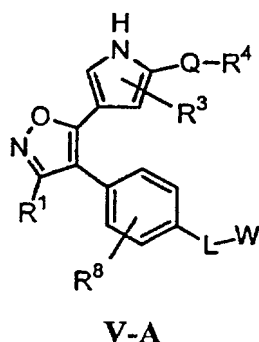
(f) R^6 es R^5 , $-(CH_2)_yCH(R^7)_2$, o $-(CH_2)_yR^7$; y

20

(g) R^7 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo.

7. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

25



35

40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo constituido por:

45

(a) Q es $-CO-$, $-CO_2-$, o $-CONH-$;

(b) R^1 es hidrógeno o NHR ;

50

(c) W se selecciona entre R^9 , $CH(R^9)_2$, $CH(R^9)N(R^9)_2$, o $N(R^9)_2$;

(d) R^3 es hidrógeno;

55

(e) R^8 es halógeno, $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-NO_2$, $-CN$, o $-N(R^5)_2$;

(f) R^4 se selecciona entre $-R^6$, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-N(R^6)_2$, o $-NR^6(CH_2)_yN(R^6)_2$;

(g) R^6 es R^5 , $-(CH_2)_yCH(R^7)_2$, o $-(CH_2)_yR^7$; y

60

(h) R^7 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo.

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

65

(a) Q es $-CO-$, $-CO_2-$, o $-CONH-$;

(b) R^1 es hidrógeno o NHR ;

ES 2 269 458 T3

(c) W se selecciona entre R^9 , $CH(R^9)_2$, $CH(R^9)N(R^9)_2$, o $N(R^9)_2$;

(d) R^3 es hidrógeno;

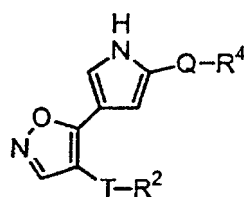
5 (e) R^8 es halógeno, $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-NO_2$, $-CN$, o $-N(R^5)_2$;

(f) R^4 se selecciona entre $-R^6$, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-N(R^6)_2$, o $-NR^6(CH_2)_yN(R^6)_2$;

(g) R^6 es R^5 , $-(CH_2)_yCH(R^7)_2$, o $-(CH_2)_yR^7$; y

10 (h) R^7 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo.

15 10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de un compuesto de fórmula II-A, en la que T-R² y Q-R⁴ se proporcionan en la Tabla 1:



II-A

30 TABLA 1

35

N°	T-R	Q-R ⁴
IIA-1	fenilo	CON(Me)
IIA-2	2-clorofenilo	CONHCH (Ph)
IIA-3	2-clorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
IIA-4	4-metoxifenilo	CONHCH (piridin-4-ilo)
IIA-5	3-fluorofenilo	CONHCH (piridin-4-ilo)
IIA-6	3-metoxifenilo	CONHCH (piridin-4-ilo)
IIA-7	2,5-dimetoxifenilo	CONHCH (piridin-4-ilo)
IIA-8	3,4-difluorofenilo	CONHCH (piridin-4-ilo)
IIA-9	2,3-difluorofenilo	CONHCH (piridin-4-ilo)
IIA-10	2,5-difluorofenilo	CONHCH (piridin-4-ilo)
IIA-11	4-metoxifenilo	CONHCH (piridin-3-ilo)

50

55

60

65

ES 2 269 458 T3

5	IIA-12	3-fluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
	IIA-13	3-metoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
	IIA-14	2,5-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
	IIA-15	3,4-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
10	IIA-16	2,3-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
	IIA-17	2,5-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
	IIA-18	4-metoxifenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
15	IIA-19	3-fluorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-20	3-metoxifenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-21	2,5-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
20	IIA-22	3,4-difluorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-23	2,3-difluorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
25	IIA-24	2,5-difluorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-25	4-fluorofenilo	CONHCH (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
	IIA-26	4-metoxifenilo	CONHCH (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
30	IIA-27	3-fluorofenilo	CONHCH (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
	IIA-28	3-metoxifenilo	CONHCH (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
	IIA-29	2,5-dimetoxifenilo	CONHCH (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
35	IIA-30	3,4-difluorofenilo	CONHCH (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
	IIA-31	2,3-difluorofenilo	CONHCH (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
40	IIA-32	2,5-difluorofenilo	CONHCH (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
	IIA-33	4-fluorofenilo	CO (morfolin-4-ilo)
	IIA-34	4-metoxifenilo	CO (morfolin-4-ilo)
45	IIA-35	3-fluorofenilo	CO (morfolin-4-ilo)

50

55

60

65

ES 2 269 458 T3

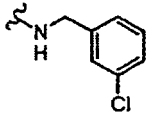
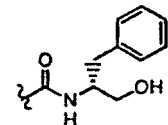
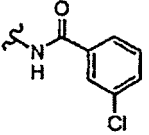
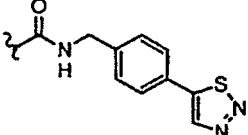
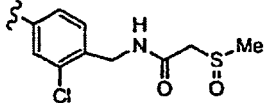
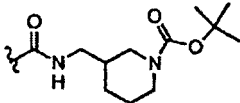
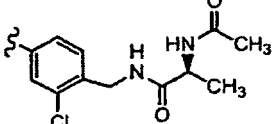
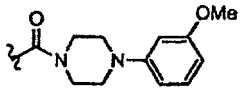
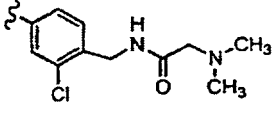
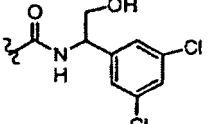
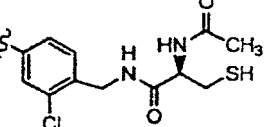
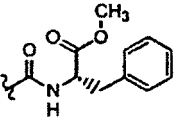
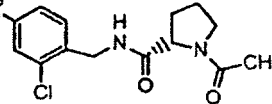
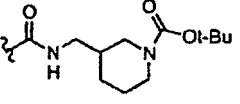
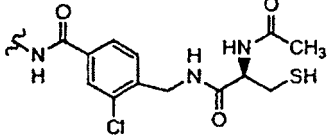
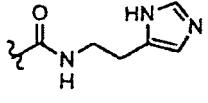
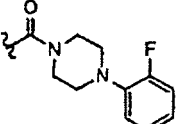
N°	T-R ³	Q-R ⁴	
5	IIA-36	3-metoxifenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-37	2,5-dimetoxifenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-38	2,3-difluorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-39	2,5-difluorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
10	IIA-40	4-fluorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-41	4-metoxifenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-42	3-fluorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
15	IIA-43	3-metoxifenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-44	2,5-dimetoxifenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-45	2,3-difluorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
20	IIA-46	2,5-difluorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-47	3-clorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
	IIA-48	3-clorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
25	IIA-49	3-clorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-50	3-clorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
	IIA-51	3-clorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
30	IIA-52	4-clorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
	IIA-53	4-clorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
35	IIA-54	4-clorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-55	4-clorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
	IIA-56	4-clorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
40	IIA-57	4-clorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-58	3,4-diclorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
	IIA-59	3,4-diclorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
45	IIA-60	3,4-diclorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-61	3,4-diclorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-62	2-F-3-clorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
50	IIA-63	2-F-3-clorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
	IIA-64	2-F-3-clorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
55	IIA-65	2-F-3-clorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
	IIA-66	2-F-3-clorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-67	2-F-3-clorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
60	IIA-68	3-Cl-4-fluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
	IIA-69	3-Cl-4-fluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
	IIA-70	3-Cl-4-fluorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
65	IIA-71	3-Cl-4-fluorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)

ES 2 269 458 T3

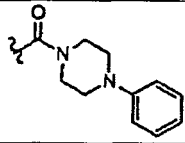
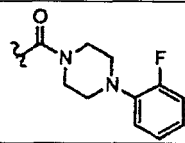
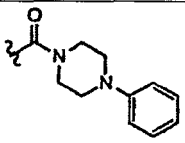
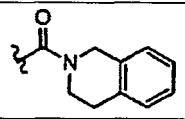
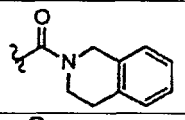
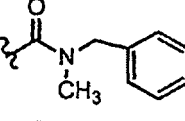
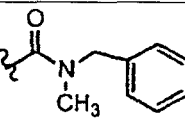
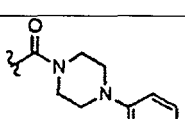
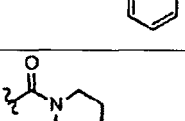
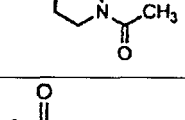
N°	T-R ^c	Q-R ^d	
5	IIA-72	3-Cl-4-fluorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-73	3-Cl-4-fluorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	IIA-74	3,4-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
10	IIA-75	3,4-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
	IIA-76	3,4-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-77	3,4-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
15	IIA-78	3,4-dimetoxifenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-79	3,4-dimetoxifenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
20	IIA-80	4-benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
	IIA-81	4-benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
25	IIA-82	4-benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-83	4-benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
30	IIA-84	4-benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	CO(morfolin-4-ilo)
35	IIA-85	4-benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
40	IIA-86	3,5-diclorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
	IIA-87	3,5-diclorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
45	IIA-88	3,5-diclorofenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
	IIA-89	3,5-diclorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
	IIA-90	3,5-diclorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
50	IIA-91	3,5-diclorofenilo	CO(4-Me-piperacin-1-ilo)
	ILV-92	3-Cl-4-SO ₂ NH ₂ -fenilo	CO(morfolin-4-ilo)
55	IIA-93	3-clorofenilo	CO(morfolin-4-ilo)
	IIA-94	fenilo	piridin-4-ilo
	IIA-95	2-clorofenilo	morfolin-4-ilo
60	IIA-96	2-clorofenilo	CH(morfolin-4-ilo)
	IIA-97	4-metoxifenilo	CH(piridin-4-ilo)

65

ES 2 269 458 T3

N°	T-R ⁺	Q-R ⁺
IIA-98		
IIA-99		
IIA-100		
IIA-101		
IIA-102		
IIA-103		
IIA-104		
IIA-105		
IIA-106	fenilo	

ES 2 269 458 T3

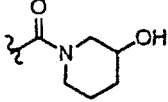
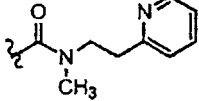
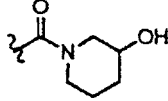
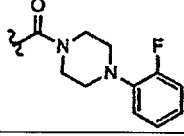
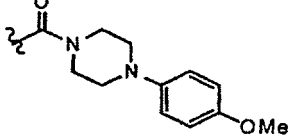
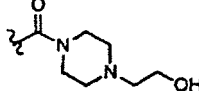
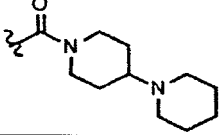
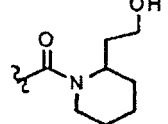
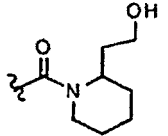
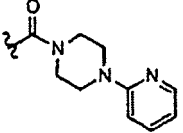
N°	T-R ^c	Q-R ^d
5 IIA-107	fenilo	
10 IIA-108	3,4-dimetoxifenilo	
15 IIA-109	3-clorofenilo	
20 IIA-110	3-clorofenilo	
25 IIA-111	3-metilfenilo	
30 IIA-112	3-clorofenilo	
35 IIA-113	2-fluoro-3-clorofenilo	
40 IIA-114	2-fluoro-3-clorofenilo	
45 IIA-115	3-clorofenilo	
50 IIA-116	3,4-dimetoxifenilo	

55

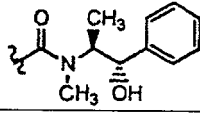
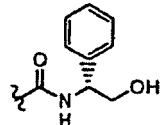
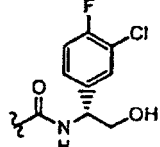
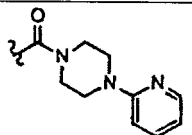
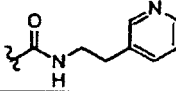
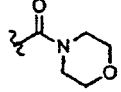
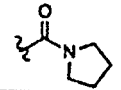
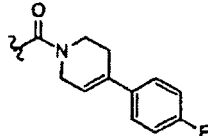
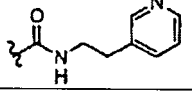
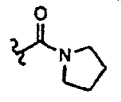
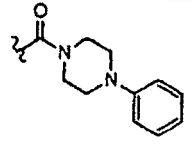
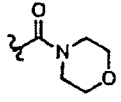
60

65

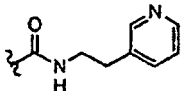
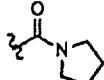
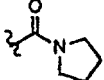
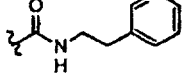
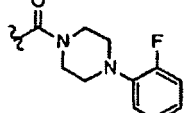
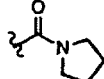
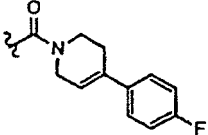
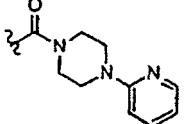
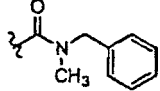
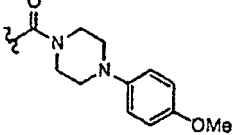
ES 2 269 458 T3

N°	T-R ²	Q-R ⁴
IIA-117	3,4-dimetoxifenilo	
IIA-118	3,4-dimetoxifenilo	
IIA-119	3-metilfenilo	
IIA-120	2-fluoro-3-clorofenilo	
IIA-121	2-fluoro-3-clorofenilo	
IIA-122	2-fluoro-3-clorofenilo	
IIA-123	3-clorofenilo	
IIA-124	3,4-dimetoxifenilo	
IIA-125	2-fluoro-3-clorofenilo	
IIA-126	2-fluoro-3-clorofenilo	

ES 2 269 458 T3

N°	T-R ^c	Q-R ^d
5 IIA-127	3,4-dimetoxifenilo	
10 IIA-128	3,5-diclorofenilo	
15 IIA-129	3,5-diclorofenilo	
20 IIA-130	fenilo	
25 IIA-131	fenilo	
30 IIA-132	fenilo	
35 IIA-133	fenilo	
40 IIA-134	fenilo	
45 IIA-135	3,4-dimetoxifenilo	
50 IIA-136	3,4-dimetoxifenilo	
55 IIA-137	3,4-dimetoxifenilo	
60 IIA-138	3-metilfenilo	

ES 2 269 458 T3

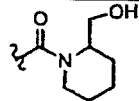
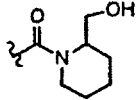
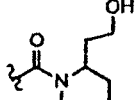
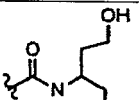
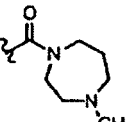
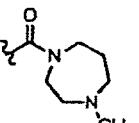
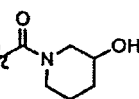
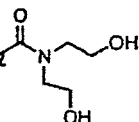
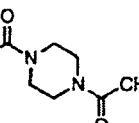
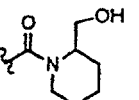
N°	T-R ¹	Q-R ⁴
IIA-139	3-metilfenilo	
IIA-140	3-metilfenilo	
IIA-141	2-fluoro, 3-clorofenilo	
IIA-142	3-clorofenilo	
IIA-143	3-clorofenilo	
IIA-144	3-clorofenilo	
IIA-145	3-clorofenilo	
IIA-146	3-clorofenilo	
IIA-147	fenilo	
IIA-148	fenilo	

ES 2 269 458 T3

N°	T-R ²	Q-R ⁴
5 IIA-149	3,4-dimetoxifenilo	
10 IIA-150	3,4-dimetoxifenilo	
15 IIA-151	3-metilfenilo	
20 IIA-152	3-metilfenilo	
25 IIA-153	fenilo	
30 IIA-154	fenilo	
35 IIA-155	fenilo	
40 IIA-156	3,4-dimetoxifenilo	
45 IIA-157	3,4-dimetoxifenilo	
50 IIA-158	3-metilfenilo	

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

ES 2 269 458 T3

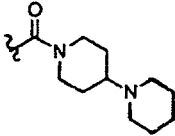
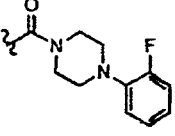
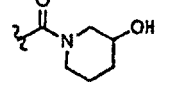
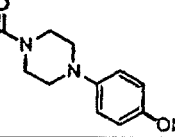
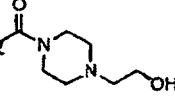
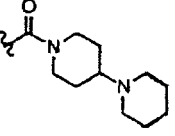
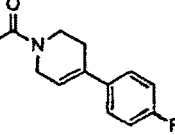
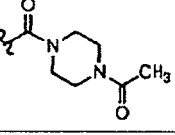
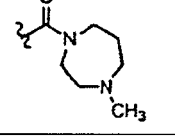
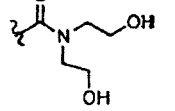
N°	T-R ¹	Q-R ²
5 IIA-159	3-metilfenilo	
10 IIA-160	3-clorofenilo	
15 IIA-161	fenilo	
20 IIA-162	3-clorofenilo	
25 IIA-163	3,4-dimetoxifenilo	
30 IIA-164	3-clorofenilo	
35 IIA-165	fenilo	
40 IIA-166	fenilo	
45 IIA-167	fenilo	
50 IIA-168	3,4-dimetoxifenilo	

55

60

65

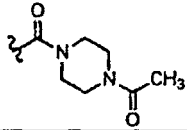
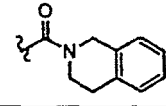
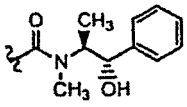
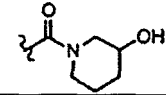
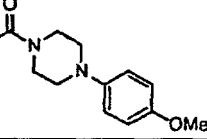
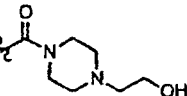
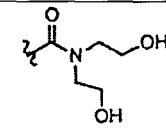
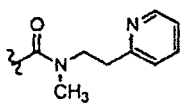
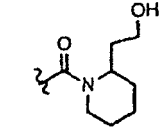
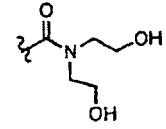
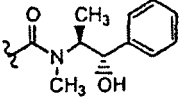
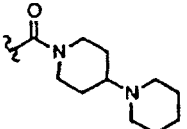
ES 2 269 458 T3

N°	T-R ²	Q-R ⁴
5 IIA-169	3,4-dimetoxifenilo	
10 IIA-170	3,4-dimetoxifenilo	
15 IIA-171	3-metilfenilo	
20 IIA-172	3-metilfenilo	
25 IIA-173	3-metilfenilo	
30 IIA-174	3-metilfenilo	
35 IIA-175	3-metilfenilo	
40 IIA-176	3-metilfenilo	
45 IIA-177	2-fluoro-3-clorofenilo	
50 55 IIA-178	2-fluoro-3-clorofenilo	

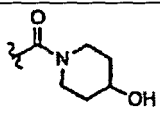
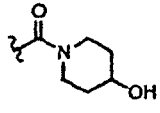
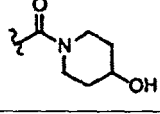
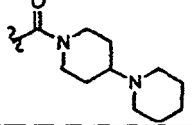
60

65

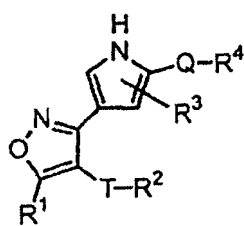
ES 2 269 458 T3

N°	T-R ³	Q-R ⁴
5 IIA-179	2-fluoro-3-clorofenilo	
10 IIA-180	2-fluoro-3-clorofenilo	
15 IIA-181	fenilo	
20 IIA-182	3-clorofenilo	
25 IIA-183	3-clorofenilo	
30 IIA-184	3-clorofenilo	
35 IIA-185	3-clorofenilo	
40 IIA-186	3-clorofenilo	
45 IIA-187	3-metilfenilo	
50 IIA-188	3-metilfenilo	
55 IIA-189	2-fluoro-3-clorofenilo	
60 IIA-190	2-fluoro-3-clorofenilo	

65

IIA-191	fenilo	
IIA-192	3,4-dimetoxifenilo	
IIA-193	3-metilfenilo	
IIA-194	fenilo	

un compuesto de fórmula III-A, en la que R^1 y R^3 son hidrógeno y $T-R^2$ y $Q-R^4$ se proporcionan en la Tabla 2:



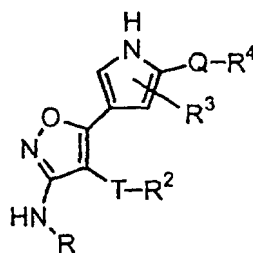
III-A

ES 2 269 458 T3

TABLA 2

N°	T-R ²	Q-R ⁴
III A-1	fenilo	CON (Me)
III A-2	2-clorofenilo	CONHCH ₂ (Ph)
III A-3	2-clorofenilo	CO (morfolin-4-ilo)
III A-4	4-metoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
III A-5	3-fluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
III A-6	3-metoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
III A-7	2,5-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
III A-8	3,4-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
III A-9	2,3-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
III A-10	2,5-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-4-ilo)
III A-11	4-metoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
III A-12	3-fluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
III A-13	3-metoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
III A-14	2,5-dimetoxifenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
III A-15	3,4-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
III A-16	2,3-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
III A-17	2,5-difluorofenilo	CONHCH ₂ (piridin-3-ilo)
III A-18	4-metoxifenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
III A-19	2,5-difluorofenilo	CONHCH ₂ (1-Et-pirrolidin-2-ilo)
III A-20	4-fluorofenilo	CO (morfolin-4-ilo)
III A-21	4-fluorofenilo	CO (4-Me-piperacin-1-ilo)

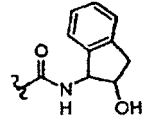
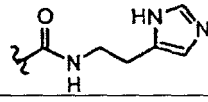
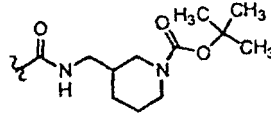
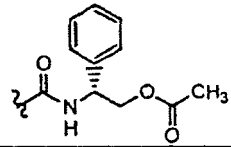
Un compuesto de formula IV-A, en la que R³ es hidrógeno y R, T-R y Q-R⁴ se proporciona en la Tabla 3:



IV-A

ES 2 269 458 T3

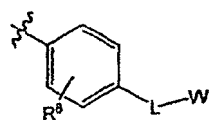
TABLA 3

N°	R	T-R ¹	Q-R ¹
IVA-1	H	fenilo	CON(Me)
IVA-2	H	fenilo	CO ₂ Et
IVA-3	H	3-NO ₂ -fenilo	CONHNH ₂
IVA-4	H	fenilo	CO(pirrolidin-1-ilo)
IVA-5	Me	fenilo	CONHCH ₂ (Ph)
IVA-6	H	3-NO ₂ -fenilo	CO ₂ Et
IVA-7	H	4-Cl-fenilo	CO ₂ Et
IVA-8	Me	4-OMe-fenilo	CO ₂ Et
IVA-9	H	3-NH ₂ -fenilo	CO ₂ Et
IVA-10	H	3-OMe-fenilo	CO ₂ Et
IVA-11	H	4-F-fenilo	CO ₂ Et
IVA-12	H	4-NO ₂ -fenilo	CO ₂ Et
IVA-13	Et	3-Cl-fenilo	CO ₂ Et
IVA-14	H	3-F-fenilo	CO ₂ Et
IVA-15	H	fenilo	CO ₂ H
IVA-16	Me	3-Cl-fenilo	CONHCH ₂ (pirid-4-ilo)
IVA-17	H	5-Cl-fenilo	
IVA-18	H	5-F-fenilo	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-ilo)
IVA-19	Me	5,6-F ₂ -fenilo	CO(4-Me-piperidin-1-ilo)
IVA-20	H	4-Cl-fenilo	CONHCH ₂ (pirid-4-ilo)
IVA-21	H	4,5-(OMe) ₂ -fenilo	
IVA-22	Me	4,5-Cl ₂ -fenilo	
IVA-23	H	3-Cl-fenilo	

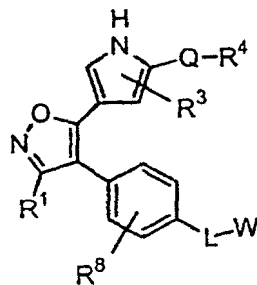
ES 2 269 458 T3

IVA-24	H	3-Cl-fenilo	
IVA-25	Me	3,5-Cl ₂ -fenilo	
IVA-26	H		
IVA-27	H		CON (Me)

un compuesto de fórmula V-A, en la que R³ es hidrógeno y R¹,



y Q-R⁴ se proporcionan en la Tabla 4:

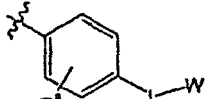
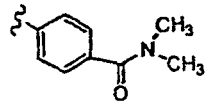
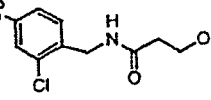
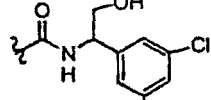
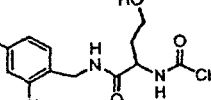
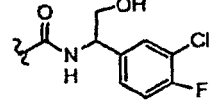
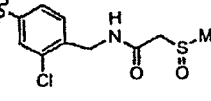
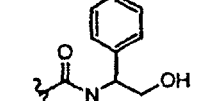
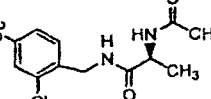
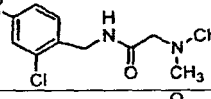
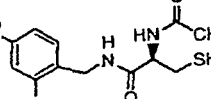
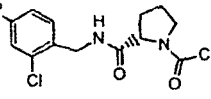
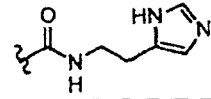
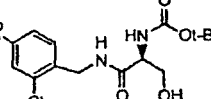
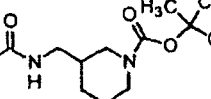


V-A

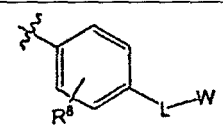
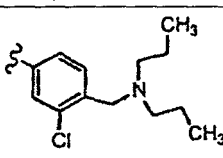
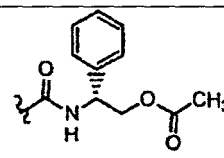
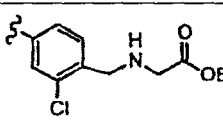
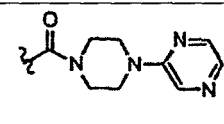
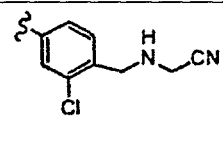
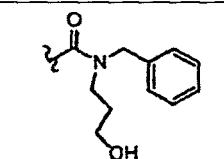
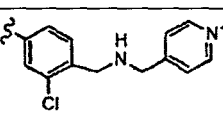
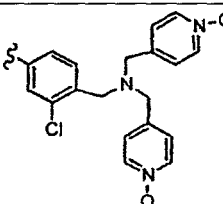
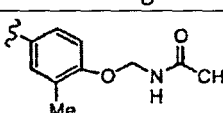
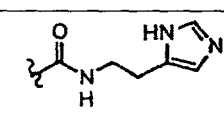
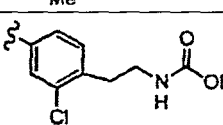
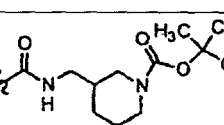
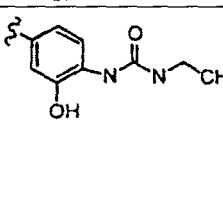
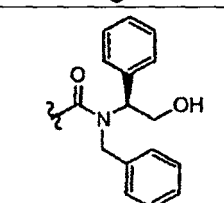
TABLA 4

N°	R ²		Q-R ⁴
VA-1	H		CON (Me)
VA-2	H		CO Et

ES 2 269 458 T3

N°	R ¹		Q-R ⁴
VA-3	H		CONHNH ₂
VA-4	NHMe		
VA-5	NHMe		
VA-6	NHMe		
VA-7	NHEt		CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-ilo)
VA-8	NHMe		CO(4-Me-piperidin-1-ilo)
VA-9	H		CONHCH ₂ (pirid-4-ilo)
VA-10	H		
VA-11	H		

ES 2 269 458 T3

N°	R ¹		Q-R ¹
VA-12	H		
VA-13	H		
VA-14	H		
VA-15	NH ₂		CONHPh
VA-16	NH ₂		CONHCH ₂ (pirid-4-ilo)
VA-17	NH ₂		
VA-18	NH ₂		
VA-19	H		

5

10

15

20

25

30

N°	R ¹		Q-R ^d
VA-20	H		
VA-21	H		
VA-22	Me		
VA-23	H		

35

11. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. La composición según la reivindicación 11, que comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional.

40

13. Un procedimiento para la inhibición de la actividad de la ERK o la AKT en una muestra biológica, que comprende la etapa de puesta en contacto de dicha muestra biológica con un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición que comprende dicho compuesto.

45

14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la ERK en un paciente.

15. El uso según la reivindicación 14, en el que dicho medicamento comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional.

50

16. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en un paciente, en el que dicha enfermedad se selecciona entre cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad relacionada con las hormonas, dolencias asociadas al trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, dolencias asociadas a muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (LMC), enfermedad hepática, o dolencias inmunitarias patológicas que implican la activación de células T.

55

17. El uso según la reivindicación 16, en el que la enfermedad es cáncer.

60

18. El uso según la reivindicación 17, en el que dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama; ovario; cuello del útero; próstata; testículo, tracto genitourinario; esófago; laringe, glioblastoma; neuroblastoma; estómago; piel; queratoacantoma; pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma pulmonar; hueso; colon, adenoma; páncreas, adenocarcinoma; tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar; seminoma; melanoma; sarcoma; carcinoma de la vejiga; carcinoma hepático y de los conductos biliares; carcinoma de riñón; trastornos mieloides; trastornos linfoides, de Hodgkin, células pilosas; cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe; intestino delgado; colon-recto, intestino grueso, recto; cerebro y sistema nervioso central; o leucemia.

65

ES 2 269 458 T3

19. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 17 ó 18, en el que dicho medicamento además comprende un agente quimioterapéutico.

5 20. El uso según la reivindicación 16, en el que la enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria.

21. El uso según la reivindicación 20, en el que dicha enfermedad autoinmunitaria se selecciona entre psoriasis, lupus eritematoso sistémico, fibrosis quística, o dolencias asociadas al trasplante de órganos.

10 22. El procedimiento según la reivindicación 16, en el que la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa.

23. El uso según la reivindicación 22, en el que dicha enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA, epilepsia y ataques, enfermedad de Huntington, o ictus.

15 24. El uso según la reivindicación 16, en el que la enfermedad es una enfermedad cardiovascular.

25. El uso según la reivindicación 24, en el que dicha enfermedad cardiovascular se selecciona entre restenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, o insuficiencia cardíaca congestiva.

20 26. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 24 ó 25, en el que dicho medicamento además comprende un agente terapéutico para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

27. El uso según la reivindicación 16, en el que la enfermedad es una enfermedad inflamatoria.

25 28. El uso según la reivindicación 27, en el que dicha enfermedad inflamatoria se selecciona entre asma, artritis reumatoide, o dermatitis atópica.

29. El uso según la reivindicación 16, en el que la enfermedad es una enfermedad hepática.

30 30. El uso según la reivindicación 29, en el que dicha enfermedad hepática se selecciona entre hepatomegalia o isquemia hepática.

31. Una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable.

35 32. Un dispositivo implantable recubierto con una composición según la reivindicación 31.

40

45

50

55

60

65