



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 271 322**

(51) Int. Cl.:
C07D 409/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02762067 .3**

(86) Fecha de presentación : **10.04.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1389206**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2004**

(54) Título: **Inhibidores de quinasas N-terminales C-Jun y otras proteínas quinasas.**

(30) Prioridad: **13.04.2001 US 283621 P**
23.05.2001 US 292974 P
15.10.2001 US 329440 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

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

(72) Inventor/es: **Cao, Jingrong;**
Green, Jeremy;
Moon, Young-Choon;
Wang, Jian;
Ledeboer, Mark;
Harrington, Edmund y
Gao, Huai

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

ES 2 271 322 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasas N-terminales C-Jun y otras proteínas quinasas.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a inhibidores de proteína quinasa, especialmente quinasas N-terminales C-Jun (JNK) y la familia Src de quinasas, incluyendo Lck, que son miembros de la familia de proteína activada por mitógeno (MAP) quinasas. JNK, Src y Lck se han relacionado con un número de diferentes enfermedades humanas. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los inhibidores de la invención y métodos para utilizar esas composiciones en el tratamiento y la prevención de diversos trastornos en los que JNK, Src y Lck representan un papel.

15 **Antecedentes de la invención**

Las células de mamífero responden a estímulos extracelulares activando cascadas de señalización que están mediadas por miembros de la familia de proteína activada por mitógeno (MAP) quinasas, que incluyen las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERKs), las MAP quinasas p38 y las quinasas N-terminales c-Jun (JNKs). Las MAP quinasas (MPAKs) son activadas por una variedad de señales incluyendo factores de crecimiento, citoquinas, radiación UV y agentes inductores de estrés. Las MAPKs son serina/treonina quinasas y su activación se produce mediante doble fosforilación de treonina y tirosina en el segmento Thr-X-Tyr en el ciclo de activación. Las MAPKs fosforilan diversos sustratos incluyendo factores de transcripción, que a su vez regulan la expresión de grupos de genes específicos y así median en una respuesta específica al estímulo.

Una familia de quinasas particularmente interesante son las proteína quinasas NH₂-terminales c-Jun, también conocidas como JNKs. Se han identificado tres genes distintos, JNK1, JNK2, JNK3, y existen al menos diez isoformas de reparación diferentes de las JNKs en células de mamífero [Gupta y otros, *EMBO J.*, 15:2760-70 (1996)]. Miembros de la familia JNK son activados por citoquinas proinflamatorias, tales como factor de necrosis tumoral α (TNF α) e interleuquina-1 β (IL-1 β), así como por estrés medioambiental, incluyendo anisomicina, irradiación UV, hipoxia y choque osmótico [Minden y otros, *Biochemica et Biophysica Acta*, 1333:F85-F104 (1997)].

Los sustratos aguas abajo de las JNKs incluyen factores de transcripción c-Jun, ATF-2, Elk1, p53 y una proteína de dominio de muerte celular (DENN) [Zhang y otros *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:2586-91 (1998)]. Cada isoforma de JNK se une a estos sustratos con diferentes afinidades, sugiriendo una regulación de rutas de señalización por la especificidad para el sustrato de diferentes JNKs *in vivo* (Gupta y otros, anteriormente).

Las JNKs, junto con otras MAPKs, se han implicado en tener un papel al mediar la respuesta celular al cáncer, la agregación de plaquetas inducida por trombina, trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes, muerte celular, alergias, osteoporosis y enfermedad cardíaca. Los objetivos terapéuticos relacionados con la actividad de la ruta de JNK incluyen leucemia mielógena crónica (CML), artritis reumatoide, asma, osteoartritis, isquemia, cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

Varios informes han detallado la importancia de la activación de JNK asociada con enfermedad del hígado o episodios de isquemia hepática [*Nat. Genet.* 21:326-9 (1999); *FEBS Lett.* 420:201-4 (1997); *J. Clin. Invest.* 102:1942-50 (1998); *Hepatology* 28:1022-30 (1998)]. Por lo tanto, los inhibidores de JNK pueden usarse para tratar diversos trastornos hepáticos.

También se ha presentado un papel para la JNK en una enfermedad cardiovascular tal como infarto de miocardio o fallo cardíaco congestivo y se ha observado que la JNK media en respuestas hipertróficas a diversas formas de estrés cardíaco [*Circ. Res.* 83:167-78 (1998); *Circulation* 97:1731-7 (1998); *J. Biol. Chem.* 272:28050-6 (1997); *Circ. Res.* 79:162-73 (1996); *Circ. Res.* 78:947-53 (1996); *J. Clin. Invest.* 97:508-14 (1996)].

Se ha demostrado que la cascada de JNK también representa un papel en la activación de células T, incluyendo activación del promotor de IL-2. Así, los inhibidores de JNK pueden tener valor terapéutico para alterar respuestas inmunitarias patológicas [*J. Immunol.* 162:3176-87 (1999); *Eur. J. Immunol.* 28:3867-77 (1998); *J. Exp. Med.* 186:941-53 (1997); *Eur. J. Immunol.* 26:989-94 (1996)].

También se ha establecido un papel para la activación de JNK en diversos cánceres, sugiriendo el uso potencial de inhibidores de JNK en el cáncer. Por ejemplo, la JNK constitutivamente activada está asociada con tumorigénesis mediada por HTLV-1 [*Oncogene* 13:135-42 (1996)]. La JNK puede representar un papel en el sarcoma de Kaposi (KS) debido a que se cree que los efectos proliferativos de bFGF y OSM sobre células de KS están mediados por su activación de la ruta de señalización de JNK [*J. Clin. Invest.* 99:1798-804 (1997)]. Otros efectos proliferativos de otras citoquinas implicadas en la proliferación de KS, tales como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), IL-6 y TNF α , también pueden estar mediados por JNK. Además, la regulación del gen c-jun en células transformadas con p210 BCR-ABL se corresponde con la actividad de JNK, sugiriendo un papel para los inhibidores de JNK en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (CML) [Blood 92:2450-60 (1998)].

La JNK1 y la JNK2 se expresan ampliamente en una variedad de tejidos. En contraste, la JNK3 se expresa selectivamente en el cerebro y en una extensión menor en el corazón y los testículos [Gupta y otros, anteriormente; Mohit y otros, *Neuron* 14:67-78 (1995); Martin y otros, *Brain Res. Mol. Brain Res.* 35:47-57 (1996)]. La JNK3 se ha relacionado con la apoptosis neuronal inducida por ácido caínico, indicando un papel de la JNK en la patogénesis de la neurotoxicidad inducida por glutamato. En el cerebro humano adulto, la expresión de JNK3 se localiza en una subpoblación de neuronas piramidales en las regiones CA1, CA4 y subicular del hipocampo y las capas 3 y 5 de la neocórtex [Mohit y otros, anteriormente]. Las neuronas de CA1 de pacientes con hipoxia aguda mostraban fuerte inmunoreactividad a JNK3 nuclear en comparación con el ténido citoplásmico difuso mínimo de las neuronas hipocámpicas de tejidos cerebrales de pacientes normales [Zhang y otros, anteriormente]. Así, la JNK3 parece estar implicada en el daño hipóxico e isquémico de neuronas de CA1 en el hipocampo.

Además, la JNK3 se co-localiza inmuoquímicamente con neuronas vulnerables en la enfermedad de Alzheimer [Mohit y otros, anteriormente]. La ruptura del gen JNK3 provocaba la resistencia de ratones al agonista de receptor de glutamato excitotóxico ácido caínico, incluyendo los efectos sobre la actividad convulsiva, la actividad transcripcional de AP-1 y la apoptosis de neuronas hipocámpicas, indicando que la ruta de señalización de JNK3 es un componente crítico en la patogénesis de la neurotoxicidad inducida por glutamato [Yang y otros, *Nature*, 389:865-870 (1997)].

Basándose en estos hallazgos, la señalización de JNK, especialmente la de JNK3, se ha relacionado con las áreas de enfermedades neurodegenerativas conducidas por apoptosis tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ALS (esclerosis lateral amiotrófica), epilepsia y convulsiones, enfermedad de Huntington, lesiones cerebrales traumáticas, así como apoplejía isquémica y hemorrágica.

WO 01/12621 describe compuestos que inhiben proteína quinasas, particularmente que inhiben quinasas N-terminales c-Jun (JNK) y la producción, incorporación en composiciones farmacéuticas y uso de estos compuestos.

La familiar Src de quinasas se relaciona con el cáncer, la disfunción del sistema inmunitario y enfermedades de remodelación ósea. Para revisiones generales, véanse Thomas y Brugge, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* (1997) **13**, 513; Lawrence y Niu, *Pharmacol. Ther.* (1998) **77**, 81; Tatosyan y Mizenina, *Biochemistry* (Moscú) (2000) **65**, 49; Boschelli y otros, *Drugs of the Future* 2000, **25**(7), 717, (2000).

Miembros de la familia Src incluyen las ocho quinasas siguientes en mamíferos: Src, Fyn, Yes, Fgr, Lyn, Hck, Lck, Blk e Yrc. Estas son proteína quinasas no receptoras que varían en masa molecular de 52 a 63 kD. Todas se caracterizan por una organización estructural común que está comprendida por seis dominios funcionales distintos: dominio de homología a Src 4 (SH4), un dominio único, dominio SH3, dominio SH2, un dominio catalítico (SH1) y una región reguladora C-terminal. Tatosyan y otros, *Biochemistry* (Moscú) **65**, 49-58 (2000).

Basándose en estudios publicados, las quinasas Src se consideran objetivos terapéuticos potenciales para diversas enfermedades humanas. Los ratones que son deficientes en Src desarrollan osteoporosis, o acumulación ósea, debido a la resorción ósea por osteoclastos disminuida. Esto sugiere que la osteoporosis resultante de una resorción ósea anormalmente alta puede tratarse inhibiendo Src. Soriano y otros, *Cell*, **69**, 551 (1992) y Soriano y otros, *Cell*, **64**, 693 (1991).

La supresión de la destrucción ósea artrítica se ha alcanzado mediante la sobreexpresión de CSK en sinoviocitos y osteoclastos reumatoides. Takayanagi y otros, *J. Clin. Invest.*, **104**, 137 (1999). La CSK, o quinasa Src C-terminal, fosforila e inhibe de ese modo la actividad catalítica de Src. Esto implica que la inhibición de Src puede prevenir la destrucción de las articulaciones que es característica de pacientes que sufren artritis reumatoide. Boschelli y otros, *Drugs of the Future* 2000, **25**(7), 717, (2000).

La Src también representa un papel en la replicación de virus de hepatitis B. El factor de transcripción codificado viralmente HBx activa Src en una etapa requerida para la propagación del virus. Klein y otros, *EMBO J.*, **18**, 5019, (1999) y Klein y otros, *Mol. Cell. Biol.*, **17**, 6427 (1997).

Un número de estudios ha relacionado la expresión de Src con cánceres tales como cáncer colónico, mamario, hepático y pancreático, ciertas leucemias de células B y linfomas. Talamonti y otros, *J. Clin. Invest.*, **91**, 53 (1993); Lutz y otros, *Biochem. Biophys. Res.* **243**, 503 (1998); Rosen y otros, *J. Biol. Chem.*, **261**, 13754 (1986); Bolen y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 2251 (1987); Masaki y otros, *Hepatology*, **27**, 1257 (1998); Biscardi y otros, *Adv. Cancer Res.*, **76**, 61 (1999); Lynch y otros, *Leukemia*, **7**, 1416 (1993). Por otra parte, se ha observado que la Src antisentido expresada en células tumorales ováricas y colónicas inhibe el crecimiento tumoral. Wiener y otros, *Clin. Cancer Res.*, **5**, 2164 (1999); Staley y otros, *Cell Growth Diff.*, **8**, 269 (1997).

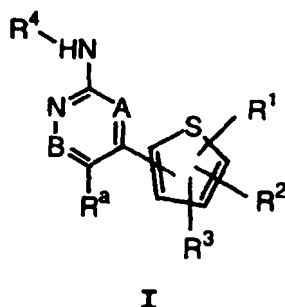
Otras quinasas de la familia Src también son agentes terapéuticos potenciales. Lck representa un papel en la señalización de células T. Los ratones que carecen del gen Lck tienen una escasa capacidad para desarrollar timocitos. La función de la Lck como un activador positivo de la señalización de células T sugiere que los inhibidores de Lck pueden ser útiles para tratar una enfermedad autoinmune tal como artritis reumatoide. Molina y otros, *Nature*, **357**, 161 (1992). Hck, Fgr y Lyn se han identificado como mediadores importantes de la señalización de integrinas en leucocitos mieloides. Lowell y otros, *J. Leukoc. Biol.*, **65**, 313 (1999). Por lo tanto, la inhibición de estos mediado-

res de quinasas puede ser útil para tratar la inflamación. Boschelli y otros, *Drugs of the Future* **2000**, 25(7), 717, (2000).

De acuerdo con esto, existe una gran necesidad de desarrollar inhibidores potenciales de JNKs y quinasas de la familia Src que sean útiles para tratar diversos estados asociados con la activación de JNK y Src.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



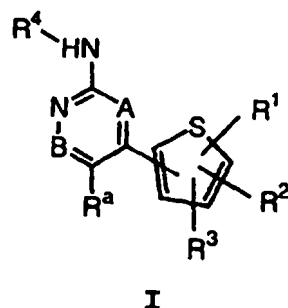
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^a son como se describen posteriormente.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles como inhibidores de quinasas N-terminales c-Jun (JNK) y quinasas de la familia Src, incluyendo Src y Lck. Así, también son útiles en métodos para tratar o prevenir una variedad de trastornos, tales como una enfermedad cardíaca, trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos tales como osteoporosis, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas y enfermedades virales. Las composiciones también son útiles en métodos para prevenir la muerte celular y la hiperplasia y por lo tanto pueden usarse para tratar o prevenir reperusión/isquemia en la apoplejía, los ataques cardíacos y la hipoxia de órganos. Las composiciones también son útiles en métodos para prevenir la agregación de plaquetas inducida por trombina. Las composiciones son especialmente útiles para trastornos tales como leucemia mielógena crónica (CML), artritis reumatoide, asma, osteoartritis, isquemia, cáncer, una enfermedad del hígado incluyendo isquemia hepática, una enfermedad cardíaca tal como infarto de miocardio y fallo cardíaco congestivo, estados inmunes patológicos que implican activación de células T y trastornos neurodegenerativos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A y B se seleccionan cada uno independientemente de N o CH;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, CN, NO_2 , N(R)_2 , OR, SR o $(\text{T})_n\text{-R}^5$;

ES 2 271 322 T3

R^3 se selecciona de un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo o un anillo heteroarílico de 5-6 miembros que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho fenilo o anillo heteroarílico está opcionalmente substituido con un $(T)_n$ -Ar y de uno a dos R^7 ;

cada n se selecciona independientemente de cero a uno;

T es una cadena de alquilideno C_1 - C_6 , en la que una unidad de metileno de T se reemplaza opcionalmente por CO, CO_2 , COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO_2 , $NRSO_2$, SO_2NR , $NRSO_2NR$, O, S o NR;

cada R se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alifático C_1 - C_6 opcionalmente substituido; o dos R en el mismo átomo de nitrógeno pueden tomarse junto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cuatro a ocho miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^4 es $(T)_n$ -R, $(T)_n$ -Ar o $(T)_n$ -Ar¹;

R^a se selecciona de R^b , halógeno, NO_2 , OR^b , SR^b o $N(R^b)_2$;

R^b se selecciona de hidrógeno o un grupo alifático C_1 - C_4 opcionalmente substituido con oxo, OH, SH, NH_2 , halógeno, NO_2 o CN;

R^5 es un grupo alifático C_1 - C_6 o R opcionalmente substituido;

Ar es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o arílico de 5-6 miembros que tiene de cero a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno, o un anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arílico de 8-10 miembros que tiene de cero a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde Ar está opcionalmente substituido con de uno a tres R^7 ;

Ar¹ es un anillo arílico de 6 miembros que tiene de cero a dos nitrógenos, en donde dicho anillo está substituido con un grupo Z- R^6 y opcionalmente substituido con de uno a tres R^7 ;

Z es una cadena de alquilideno C_1 - C_6 en la que hasta dos unidades de metileno no adyacentes de Z se reemplazan opcionalmente por CO, CO_2 , COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2 , $NRSO_2$, SO_2NR , $NRSO_2NR$, O, S o NR; con tal de que dicha unidad de metileno opcionalmente reemplazada de Z sea una unidad de metileno no adyacente a R^6 ;

R^6 se selecciona de Ar, R, halógeno, NO_2 , CN, OR, SR, $N(R)_2$, $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $NRCO_2R$, $C(O)R$, CO_2R , $OC(O)R$, $C(O)N(R)_2$, $OC(O)N(R)_2$, SOR , SO_2R , $SO_2N(R)_2$, $NRSO_2R$, $NRSO_2N(R)_2$, $C(O)C(O)R$ o $C(O)CH_2C(O)R$; y

cada R^7 se selecciona independientemente de R, halógeno, NO_2 , CN, OR, SR, $N(R)_2$, $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $NRCO_2R$, $C(O)R$, CO_2R , $C(O)N(R)_2$, $OC(O)N(R)_2$, SOR , SO_2R , $SO_2N(R)_2$, $NRSO_2R$, $NRSO_2N(R)_2$, $C(O)C(O)R$ o $C(O)CH_2C(O)R$; o dos R^7 en posiciones adyacentes de Ar¹ pueden tomarse juntos para formar un anillo de cinco a siete miembros saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que contiene de cero a tres heteroátomos seleccionados de O, S o N.

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la memoria descriptiva (incluyendo en las formulas químicas):

iPr = isopropilo

t-Bu o tBu = terc-butilo

Et = etilo

Me = metilo

Cbz = benzoiloxicarbonilo

BOC = terc-butiloxicarbonilo

Ph = fenilo

Bn = bencilo

ES 2 271 322 T3

DMF = N,N-dimetilformamida

THF = tetrahidrofurano

5 DCM = diclorometano

DMF-DMA = dimetilacetal de N,N-dimetilformamida

10 DMSO = dimetilsulfóxido

TLC = cromatografía en capa fina.

Según se usan aquí, se aplicarán las siguientes definiciones a no ser que se indique otra cosa.

15 La expresión “opcionalmente sustituido” se usa intercambiamente con la expresión “sustituido o no sustituido” o con el término “(in)sustituido”. A no ser que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

20 El término “alifático” o “grupo alifático”, según se usa aquí, significa una cadena hidrocarbonada C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo C₃-C₈ monocíclico o un hidrocarburo C₈-C₁₂ bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también se denomina aquí “carbociclo” o “cicloalquilo”), que tiene un solo punto de ligazón al resto de la molécula, en donde cualquier anillo individual de dicho sistema anular bicíclico tiene 3-7 miembros. Por ejemplo, grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno o alquino lineales o ramificados e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alquilo.

30 Los términos “alquilo”, “alcoxi”, “hidroxialquilo”, “alcoxialquilo” y “alcoxycarbonilo”, usados solos o como parte de un resto mayor, incluyen cadenas tanto lineales como ramificadas que contienen de uno a doce átomos de carbono. Los términos “alqueno” y “alquino”, usados solos o como parte de un resto mayor, incluirán cadenas tanto lineales como ramificadas que contienen de dos a doce átomos de carbono.

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

El término “heteroátomo” significa nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. Además, el término “nitrógeno” incluye un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 40 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo sustituido en N).

45 El término “arilo”, usado solo o como parte de un resto mayor como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros de anillo. El término “arilo” puede usarse intercambiamente con el término “anillo arílico”. El término “arilo” también se refiere a sistemas anulares heteroarílicos como los definidos posteriormente aquí.

50 El término “heterociclo”, “heterocicilo” o “heterocíclico”, según se usa aquí, significa sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos no aromáticos que tienen de cinco a catorce miembros de anillo en los que uno o más miembros de anillo son un heteroátomo, en donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros de anillo.

55 El término “heteroarilo”, usado solo o como parte de un resto mayor como en “heteroaralquilo” o “heteroarilalcoxi”, se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos y en donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros de anillo. El término “heteroarilo” puede usarse intercambiamente con el término “anillo heteroarílico” o el término “heteroaromático”.

60 Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo se seleccionan de halógeno, -R^o, -OR^o, -SR^o, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o, -O(Ph) opcionalmente sustituido con R^o, -CH₂(Ph) opcionalmente sustituido con R^o, -CH₂CH₂(Ph) opcionalmente sustituido con R^o, -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 o -(CH₂)_yNHC(O)R^o, en donde cada R^o se selecciona independiente-

mente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, un anillo heteroarílico o heterocíclico de 5-6 miembros insubstituido, fenilo, $-O(Ph)$ o $-CH_2(Ph)$. Substituyentes opcionales en el grupo alifático de R^o se seleccionan de NH_2 , NH (grupo alifático C_{1-4}), N (grupo alifático C_{1-4})₂, halógeno, un grupo alifático C_{1-4} , OH , O (grupo alifático C_{1-4}), NO_2 , CN , CO_2H , CO_2 (grupo alifático C_{1-4}), O (halo-[grupo alifático C_{1-4}]) o halo-(grupo alifático C_{1-4}).

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático pueden contener uno o más substituyentes. Substituyentes adecuados en el carbono saturado del grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de los listados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2$ (alquilo), $=NNHSO_2$ (alquilo) o $=NR^*$, donde cada R^* se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido. Substituyentes opcionales en el grupo alifático de R^* se seleccionan de NH_2 , NH (grupo alifático C_{1-4}), N (grupo alifático C_{1-4})₂, halógeno, un grupo alifático C_{1-4} , OH , O (grupo alifático C_{1-4}), NO_2 , CN , CO_2H , CO_2 (grupo alifático C_{1-4}), O (halo-[grupo alifático C_{1-4}]) o halo-(grupo alifático C_{1-4}).

Substituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ o $-NR^+SO_2R^+$; donde R^+ es hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo opcionalmente substituido, $-O(Ph)$ opcionalmente substituido, $-CH_2(Ph)$ opcionalmente substituido, $-CH_2CH_2(Ph)$ opcionalmente substituido o un anillo heteroarílico o heterocíclico de 5-6 miembros no substituido. Substituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo fenílico de R^+ se selecciona de NH_2 , NH (grupo alifático C_{1-4}), N (grupo alifático C_{1-4})₂, halógeno, un grupo alifático C_{1-4} , OH , O (grupo alifático C_{1-4}), NO_2 , CN , CO_2H , CO_2 (grupo alifático C_{1-4}), O (halo-[grupo alifático C_{1-4}]) o halo-(grupo alifático C_{1-4}).

El término "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena carbonada lineal o ramificada que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación.

Una combinación de substituyentes o variables es permisible solo si tal combinación da como resultado un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que se altera substancialmente cuando se mantiene a una temperatura de $40^\circ C$ o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos un mes.

Será evidente para un experto en la especialidad, que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautómeras, estando todas estas formas tautómeras de los compuestos dentro del alcance de la invención.

A no ser que se indique otra cosa, se entiende que las estructuras representadas aquí también incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, isómeros estereoquímicos simples así como mezclas enantiómeras y diastereoisómeras de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A no ser que se indique otra cosa, se entiende que las estructuras representadas aquí también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por la substitución de un hidrógeno por un deuterio o un tritio o la substitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de esta invención.

Grupos R^1 preferidos de fórmula I se seleccionan de $N(R)_2$, OR , SR o $(T)_n-R^5$, en donde T es una cadena de alquilideno C_{1-4} y en donde una unidad de metileno de T se reemplaza opcionalmente por S , O , $N(R)$ o CO_2 . Grupos R^1 más preferidos de fórmula I se seleccionan de SCH_2-4 -fenol, SCH_3 , OH , OEt , $N(Me)_2$, OMe , 4-metilpiperidin-1-ilo, $NHEt$, $NHCH_2CH_2$ piperidin-1-ilo o $NHCH_2CH_2$ morfolin-4-ilo.

Grupos R^2 preferidos de fórmula I se seleccionan de CN , R^5 , halógeno, CO_2R^5 o $N(R)_2$. Grupos R^2 más preferidos se seleccionan de CN o CO_2R^5 .

Grupos R^3 preferidos de fórmula I se seleccionan de un anillo de 5-6 miembros seleccionado de un anillo carbocíclico, fenílico o uno heterocíclico o heteroarílico que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^3 está opcionalmente substituido con un grupo $(T)_n-Ar$ y un R^7 . Grupos R^3 más preferidos de fórmula I se seleccionan de fenilo, piridilo, pirimidinilo, ciclohexilo y furanilo. Substituyentes preferidos en R^3 se seleccionan de $(T)_n-Ar$ o R^7 , en donde Ar es un anillo arílico de 5-6 miembros opcionalmente substituido que tiene de cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre y en donde R^7 se selecciona de R , halógeno, OR , $N(R)_2$ o CO_2R . Substituyentes más preferidos en R^3 se seleccionan de fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, piridilo, 3-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-aminofenilo, N -BOC-pirrolilo, 4-clorofenilo, 3-etoxipiridilo, 2-metoxipiridilo, 2,5-dimetilisoxazolilo, 3-etoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-F-3-Cl-fenilo, pirrolilo, pirimidinilo, halógeno, tal como cloro, bromo y fluoro, haloalquilo tal como trifluorometilo, OH , NH_2 , alquilo, tal como metilo y alcoxi, tal como metoxi y etoxi.

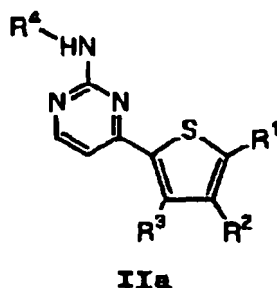
Grupos R^4 preferidos de la fórmula I se seleccionan de hidrógeno o Ar en donde Ar es un anillo saturado, parcialmente saturado o arílico de seis miembros opcionalmente substituido que tiene de cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Grupos R^4 más preferidos de la fórmula I se seleccionan de fenilo, bencilo, piridilo, piperidinilo y ciclohexilo. Substituyentes preferidos en R^4 se seleccionan de CO_2R , OR ,

OAr, halógeno, NRSO_2R , $\text{SO}_2\text{N(R)}_2$, NRCON(R)_2 , NO_2 o N(R)_2 . Substituyentes más preferidos de R^4 se seleccionan de benciloxi, fenoxi, SO_2NH_2 , OH, NO_2 , NH_2 , OMe, Br, Cl, CO_2Me , NHSO_2Me , NHSO_2Et , NHCON(Me)_2 , NHCON(Et)_2 , $\text{NHCOpirrolidin-1-ilo}$ o $\text{NHCOMorfolin-4-ilo}$.

Los grupos R^4 más preferidos de la fórmula I son aquellos en los que R^4 es Ar^1 . Grupos Z-R^6 preferidos del grupo Ar^1 de la fórmula I son aquellos en los que Z es una cadena de alquilideno C_{1-4} en la que una unidad de metileno de Z está opcionalmente reemplazada por O, NH, NHCO , NHCO_2 , NHSO_2 , CONH, en donde R^6 se selecciona de N(R)_2 , NHCOR o Ar en donde Ar es un anillo heterocíclico o heteroarílico de 5-6 miembros que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo Ar de R^6 está opcionalmente sustituido con R, OR, N(R)_2 u oxo. Grupos Z-R^6 más preferidos de la fórmula I se seleccionan de $\text{O(CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{O(CH}_2)_3\text{NH(CH}_2)_2\text{OH}$, $\text{O(CH}_2)_3\text{N(hidroxi-etil)(metilo)}$, $\text{O(CH}_2)_3\text{pirrolidin-1-ilo}$, $\text{O(CH}_2)_2\text{morfolin-4-ilo}$, $\text{O(CH}_2)_3\text{N(Me)}_2$, $\text{O(CH}_2)_3\text{N(Et)}_2$, $\text{O(CH}_2)_3(4\text{-hidroxietilpiperazin-1-ilo})$, $\text{O(CH}_2)_3\text{piperazin-1-ilo}$, $\text{O(CH}_2)_3(4\text{-hidroximetilpiperidin-1-ilo})$, $\text{O(CH}_2)_3(4\text{-hidroxipiperidin-1-ilo})$, $\text{NHCO(CH}_2)_3\text{N(Me)}_2$, $\text{NHCO(CH}_2)_3\text{NCOCH}_3$, $\text{NHCOCH}_2\text{piridin-2-ilo}$, $\text{NHCOCH}_2(2\text{-aminotiazol-4-ilo})$, $\text{NHCOCH}_2\text{ciclopropilo}$, $\text{NHCO(CH}_2)_2\text{N(Et)}_2$, $\text{NHCO(CH}_2)_2(\text{piperazin-2,5-dion-3-ilo})$, $\text{NHCOpirrolidin-1-ilo}$, $\text{NHCOMorfolin-4-ilo}$, $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{tetrahidrofuran-2-ilo}$, $\text{NHCO}_2\text{tetrahidrofuran-2-ilo}$, $\text{NHCO}_2\text{tetrahidropiran-4-ilo}$ o $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{tetrahidropiran-2-ilo}$.

Grupos R^a preferidos de la fórmula I se seleccionan de R^b , OR^b , SR^b o $\text{N(R}^b)_2$. Grupos R^a más preferidos de la fórmula I se seleccionan de metilo, OH, OMe o NH_2 .

Una modalidad de esta invención se refiere a compuestos de fórmula IIb:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se describen anteriormente.

Grupos R^1 preferidos de fórmula IIa se seleccionan de N(R)_2 , OR, SR o $(\text{T})_n\text{-R}^5$, en donde T es una cadena de alquilideno C_{1-4} y en donde una unidad de metileno de T se reemplaza opcionalmente por S, O, N(R) o CO_2 . Grupos R^1 más preferidos de fórmula IIa se seleccionan de $\text{SCH}_2\text{-4-fenol}$, SCH_3 , OH, OEt, N(Me)_2 , OMe, 4-metilpiperidin-1-ilo, NHET , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{piperidin-1-ilo}$ o $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{morfolin-4-ilo}$.

Grupos R^2 preferidos de fórmula IIa se seleccionan de CN, R^5 , halógeno, CO_2R^5 o N(R)_2 . Grupos R^2 más preferidos se seleccionan de CN o CO_2R^5 .

Grupos R^3 preferidos de fórmula IIa se seleccionan de un anillo de 5-6 miembros seleccionado de un anillo carbocíclico, fenílico o uno heterocíclico o heteroarílico que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^3 está opcionalmente sustituido con un grupo $(\text{T})_n\text{-Ar}$ y un R^7 . Grupos R^3 más preferidos de fórmula IIa se seleccionan de fenilo, piridilo, pirimidinilo, ciclohexilo y furanilo. Substituyentes preferidos en R^3 se seleccionan de $(\text{T})_n\text{-Ar}$ o R^7 , en donde Ar es un anillo arílico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre y en donde R^7 se selecciona de R, halógeno, OR, N(R)_2 o CO_2R . Substituyentes más preferidos en R^3 se seleccionan de fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, piridilo, 3-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-aminofenilo, N-BOC-pirrolilo, 4-clorofenilo, 3-etoxipiridilo, 2-metoxipiridilo, 2,5-dimetilisoxazolilo, 3-etoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-F-3-Cl-fenilo, pirrolilo, pirimidinilo, halógeno, tal como cloro, bromo y fluoro, haloalquilo, tal como trifluorometilo, OH, NH_2 , alquilo, tal como metilo y alcoxi, tal como metoxi y etoxi.

Grupos R^4 preferidos de la fórmula IIa se seleccionan de hidrógeno o Ar en donde Ar es un anillo saturado, parcialmente saturado o arílico de seis miembros opcionalmente sustituido que tiene de cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Grupos R^4 más preferidos de la fórmula IIa se seleccionan de fenilo, bencilo, piridilo, piperidinilo y ciclohexilo. Substituyentes preferidos en R^4 se seleccionan de CO_2R , OR, OAr, halógeno, NRSO_2R , $\text{SO}_2\text{N(R)}_2$, NRCON(R)_2 , NO_2 o N(R)_2 . Substituyentes más preferidos de R^4 se seleccionan de benciloxi, fenoxi, SO_2NH_2 , OH, NO_2 , NH_2 , OMe, Br, Cl, CO_2Me , NHSO_2Me , NHSO_2Et , NHCON(Me)_2 , NHCON(Et)_2 , $\text{NHCOpirrolidin-1-ilo}$ o $\text{NHCOMorfolin-4-ilo}$.

ES 2 271 322 T3

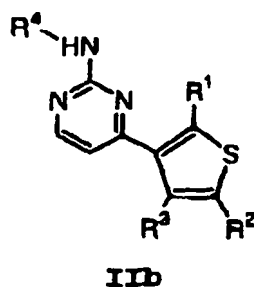
Compuestos preferidos de fórmula IIa son aquellos que tienen una o más, más preferiblemente más de una, y lo más preferiblemente la totalidad, de las características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^1 se selecciona de $N(R)_2$, OR, SR o $(T)_n-R^5$;
- (b) T es una cadena de alquilideno C_{1-4} , en la que una unidad de metileno de T se reemplaza opcionalmente por S, O, $N(R)$ o CO_2 ;
- (c) R^2 es CN, R, halógeno, CO_2R^5 o $N(R)_2$;
- (d) R^3 es un anillo de 5-6 miembros seleccionado de un anillo carbocíclico, fenílico o uno heterocíclico o heteroarílico que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^3 está opcionalmente substituido con un grupo $(T)_n-Ar$ y un R^7 ; y
- (e) R^4 es hidrógeno o Ar, en donde Ar es un anillo saturado, parcialmente saturado o arílico de 6 miembros opcionalmente substituido que tiene de cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Compuestos más preferidos de fórmula IIa son aquellos que tienen una o más, más preferiblemente más de una y lo más preferiblemente la totalidad, de las características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^1 se selecciona de SCH_2 -4-fenol, SCH_3 , OH, OEt, $N(Me)_2$, OMe, 4-metilpiperidin-1-ilo, NHEt, $NHCH_2CH_2$ piperidin-1-ilo o $NHCH_2CH_2$ morfolin-4-ilo;
- (b) R^2 es CN o CO_2R^5 ;
- (c) R^3 se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo, ciclohexilo o furanilo, en donde R^3 está opcionalmente substituido con fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, piridilo, 3-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-aminofenilo, N-BOC-pirrolilo, 4-clorofenilo, 3-etoxipiridilo, 2-metoxipiridilo, 2,5-dimetilisoxazolilo, 3-etoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-F-3-Cl-fenilo, pirrolilo, pirimidinilo, cloro, bromo, fluoro, trifluorometilo, OH, NH_2 , metilo, metoxi o etoxi; y
- (d) R^4 se selecciona de hidrógeno o un anillo de fenilo, bencilo, piridilo, piperidinilo o ciclohexilo, en donde dicho anillo está opcionalmente substituido con benciloxi, fenoxi, SO_2NH_2 , OH, NO_2 , NH_2 , OMe, Br, Cl, CO_2Me , $NHSO_2Me$, $NHSO_2Et$, $NHCON(Me)_2$, $NHCON(Et)_2$, $NHCOpiprolidin-1-ilo$ o $NHCOMorfolin-4-ilo$.

Otra modalidad se refiere a compuestos de fórmula IIb:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen anteriormente.

Grupos R^1 , R^3 y R^4 preferidos de la fórmula IIb son los descritos anteriormente para compuestos de fórmula IIa.

Grupos R^2 preferidos de la fórmula IIb son CN, R^7 , Ar, halógeno o $N(R^6)_2$. Cuando R^2 es Ar, un grupo Ar preferido es 4-alkil(C_{1-3})-tiazol-2-ilo.

Compuestos preferidos de fórmula IIb son aquellos que tienen una o más, más preferiblemente más de una y lo más preferiblemente la totalidad, de las características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^1 se selecciona de $N(R)_2$, OR, SR o $(T)_n-R^5$;
- (b) T es una cadena de alquilideno C_{1-4} , en la que una unidad de metileno de T se reemplaza opcionalmente por S, O, $N(R)$ o CO_2 ;

(c) R^2 es CN, R^7 , Ar, halógeno o $N(R^6)_2$;

(d) R^3 es un anillo de 5-6 miembros seleccionado de un anillo carbocíclico, fenílico o uno heterocíclico o heteroarílico que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^3 está opcionalmente substituido con un grupo $(T)_n$ -Ar y un R^7 ; y

(e) R^4 es hidrógeno o Ar, en donde Ar es un anillo saturado, parcialmente saturado o arílico de 6 miembros opcionalmente substituido que tiene de cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Compuestos más preferidos de fórmula IIb son aquellos que tienen una o más, más preferiblemente más de una y lo más preferiblemente la totalidad, de las características seleccionadas del grupo que consiste en:

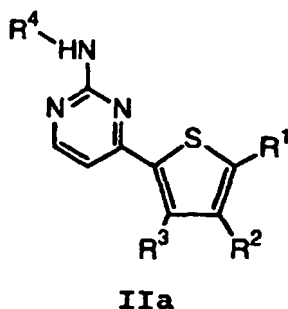
(a) R^1 se selecciona de SCH_2 -4-fenol, SCH_3 , OH, OEt, $N(Me)_2$, OMe, 4-metilpiperidin-1-ilo, NHEt, $NHCH_2CH_2$ piperidin-1-ilo o $NHCH_2CH_2$ morfolin-4-ilo;

(b) R^2 es CN, 4-(alquil C_{1-3})-tiazol-2-ilo;

(c) R^3 se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo, ciclohexilo o furanilo, en donde R^3 está opcionalmente substituido con fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, piridilo, 3-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-aminofenilo, N-BOC-pirrolilo, 4-clorofenilo, 3-etoxipiridilo, 2-metoxipiridilo, 2,5-dimetilisoxazolilo, 3-etoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-F-3-Cl-fenilo, pirrolilo, pirimidinilo, cloro, bromo, fluoro, trifluorometilo, OH, NH_2 , metilo, metoxi o etoxi; y

(d) R^4 se selecciona de hidrógeno o un anillo de fenilo, bencilo, piridilo, piperidinilo o ciclohexilo, en donde dicho anillo está opcionalmente substituido con benciloxi, fenoxi, SO_2NH_2 , OH, NO_2 , NH_2 , OMe, Br, Cl, CO_2Me , $NHSO_2Me$, $NHSO_2Et$, $NHCON(Me)_2$, $NHCON(Et)_2$, $NHCOpirrolidin-1-ilo$ o $NHCOMorfolin-4-ilo$.

Estructuras ejemplares de fórmula IIa se indica en la Tabla 1 posteriormente.



(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

Compuestos de Fórmula IIa

Nº IIa	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	SMe	CN	4-CO ₂ H-fenilo	H
2	SMe	CN	4-Cl-fenilo	H
3	SMe	CN	4-CF ₃ -fenilo	H
4	SMe	CN	4-CH ₃ -fenilo	H
5	SMe	CN	2-Cl-fenilo	H
6	SMe	CN	4-OCH ₃ -fenilo	H
7	NHCH ₂ Ph	CN	4-CF ₃ -fenilo	H
8	NHCH ₂ Ph	CN	2-Cl-fenilo	H
9	NHCH ₂ Ph	CN	4-OCH ₃ -fenilo	H
10	SMe	CN	4-Cl-fenilo	Ph
11	OEt	CN	4-Cl-fenilo	Ph
12	SMe	CN	4-CF ₃ -fenilo	Ph
13	OEt	CN	4-CF ₃ -fenilo	Ph
14	SMe	CN	4-CH ₃ -fenilo	Ph
15	OEt	CN	4-CH ₃ -fenilo	Ph
16	SMe	CN	H	H
17	CH ₂ CH ₂ OH	CN	OPh	Et
18	CONHEt	CF ₃	piridin-3-ilo	CH ₂ Ph
19	SCH ₂ Ph	NHEt	CONHCH ₂ Ph	COPh
20	CH ₂ NO ₂	CONHEt	NH(4-Cl-fenilo)	H
21	NHCONH ₂	OMe	CH ₂ Ph	SO ₂ Me
22	Et	CN	tiazol-2-ilo	Ph
23	SMe	CN	piperidin-1-ilo	ciclohexilo

TABLA 1 (continuación)

Nº IIa	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
24	OCH ₂ Ph	Cl	4-CONHMe-fenilo	ciclohexilo
25	NHMe	NO ₂	NHPh	H
26	SMe	NO ₂	NH ₂	H
27	OEt	NO ₂	NHCH ₂ Ph	H
28	NHMe	NH ₂	NHPh	Ph
29	SMe	NH ₂	NH ₂	Me
30	OEt	NH ₂	NHCH ₂ Ph	Me
31	NHMe	NHCOEt	Ph	Ph
32	SMe	NHCOEt	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
33	OEt	NHCOEt	CH ₂ Ph	H
34	NHMe	CONHMe	Ph	H
35	SMe	CONHMe	Ph	Ph
36	OEt	CONHMe	4-Cl-Ph	Ph
37	SMe	CN	Ph	3-OBn-Ph
38	SMe	CN	Ph	3-SO ₂ NH ₂ -Ph
39	S-CH ₂ -fen-4-ol	CN	Ph	Ph
40	SMe	CN	Ph	3-OH-Ph
41	SMe	CN	Ph	4-OBn-Ph
42	OH	CN	Ph	3-OBn-Ph
43	SMe	CN	ciclohexilo	3,5-OMe-Ph
44	SMe	CN	ciclohexilo	3-SO ₂ NH ₂ -Ph
45	SMe	CN	ciclohexilo	3-OBn-Ph
46	SMe	CN	ciclohexilo	Ph
47	SMe	CN	ciclohexilo	4-CO ₂ Et-Ph
48	SMe	CN	ciclohexilo	3-OH-Ph
49	SMe	CN	3-OMe-Ph	3-NO ₂ -Ph
50	SMe	CN	3-OMe-Ph	3-NH ₂ -Ph
51	SMe	CN	3-OH-Ph	3-NO ₂ -Ph
52	SMe	CN	3-OBn-Ph	Ph

TABLA 1 (continuación)

N° IIa	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
53	SMe	CN	3-OBn-Ph	3-NO ₂ -Ph
54	N(Me) ₂	CN	3-OBn-Ph	Ph
55	N(Me) ₂	CN	3-OBn-Ph	3-NO ₂ -Ph
56	SMe	CN	3-piridilo	3-OBn-Ph
57	SMe	CN	3-piridilo	3-OH-Ph
58	OEt	CN	Ph	Ph
59	SMe	CN	3-Br-Ph	3-NH ₂ -Ph
60	N(Me) ₂	CN	3-OPh-Ph	3-NH ₂ -Ph
61	SMe	CN	3-OPh-Ph	3-NH ₂ -Ph
62	SMe	CN	5-Br-3-piridilo	3-OBn-Ph
63	4-Me-piperidin-1-ilo	CN	3-OPh-Ph	Ph
64	OH	CN	4-tolilo	Ph
65	SMe	CN	3-OBn-Ph	3-OH-Ph
66	SMe	CN	3-OPh-Ph	3-OH-Ph
67	SMe	CN	3-OH-Ph	3-OH-Ph
68	SMe	CN	3-Br-Ph	3-OH-Ph
69	SMe	CN	3-Br-Ph	3-OBn-Ph
70	NHEt	CN	Ph	3-OH-Ph
71	SMe	CN	3-(3-OH-Ph)-Ph	3-OH-Ph
72	SMe	CN	3-(3-OEt-Ph)-Ph	3-OH-Ph
73	SMe	CN	3-(3-piridil)-Ph	3-OH-Ph
74	SMe	CN	5-Ph-piridin-3-ilo	3-OBn-Ph
75	N(Me) ₂	CN	5-Br-3-piridilo	3-OBn-Ph
76	N(Me) ₂	CN	5-Ph-3-piridilo	3-OBn-Ph
77	SMe	CO ₂ Et	Ph	3-OH-Ph
78	SMe	CO ₂ Et	Ph	Ph
79	NHEt	CN	Ph	4-OH-Ph
80	N(Me) ₂	CN	5-Ph-piridin-3-ilo	3-OH-Ph
81	SMe	CN	3-(3-NH ₂ -Ph)-Ph	3-OH-Ph

TABLA 1 (continuación)

N° IIa	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
82	SMe	CN	3-(3-Cl,4-F-Ph)-Ph	3-OH-Ph
83	SMe	CN	3-(4- <i>i</i> Pr-Ph)-Ph	3-OH-Ph
84	SMe	CN	5-Ph-piridin-3-ilo	3-OH-Ph
85	SMe	CN	5-Ph-piridin-3-ilo	3-NO ₂ -Ph
86	SMe	CN	3-(3-N-Boc-pirrol-2-il)-Ph	3-OH-Ph
87	SMe	CN	3-(4- <i>i</i> Pr-Ph)-Ph	3-OH-Ph
88	SMe	CN	3-piridilo	3-NHSO ₂ Me-Ph
89	SMe	CN	3-piridilo	3-NHSO ₂ Et-Ph
90	NHEt	CO ₂ Et	Ph	3-OMe-Ph
91	SMe	CN	3-piridilo	3-SO ₂ NH ₂ -Ph
92	SMe	CN	3-(2-OH-Ph)-Ph	3-OH-Ph
93	SMe	CN	3-(3-pirrol-2-il)-Ph	3-OH-Ph
94	SMe	CN	3-(6-OMe-piridin-2-il)-Ph	3-OH-Ph
95	SMe	CN	3-(5-OMe-piridin-2-il)-Ph	3-OH-Ph
96	SMe	CN	3-(2,5-Me ₂ -isoxazol-4-il)-Ph	3-OH-Ph
97	NH(CH ₃) ₂ morfolin-4-ilo	CN	Ph	3-OH-Ph
98	NH(CH ₃) ₂ morfolin-4-ilo	CN	Ph	3-SO ₂ NH ₂ -Ph
99	NH(CH ₃) ₂ morfolin-4-ilo	CN	Ph	4-OH-Ph
100	NH(CH ₃) ₃ N(Et) ₂	CN	Ph	3-OH-Ph
101	NH(CH ₃) ₃ N(Et) ₂	CN	Ph	4-OH-Ph

TABLA 1 (continuación)

Nº IIa	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
102	NH(CH ₃) ₂ piperidin-1-ilo	CN	Ph	3-OH-Ph
103	NH(CH ₃) ₂ piperidin-1-ilo	CN	Ph	3-SO ₂ NH ₂ -Ph
104	NH(CH ₃) ₂ piperidin-1-ilo	CN	Ph	4-OH-Ph
105	SMe	CN	3-(piridin-4-il)-Ph	3-OH-Ph

Estructuras ejemplares de fórmula IIb se indica en la Tabla 2 posteriormente.

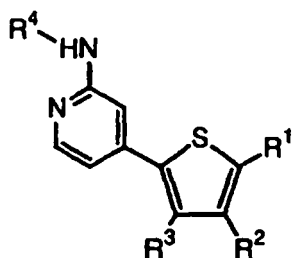
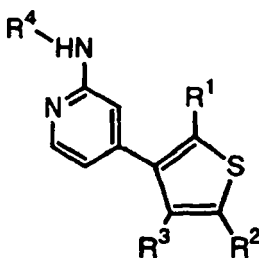
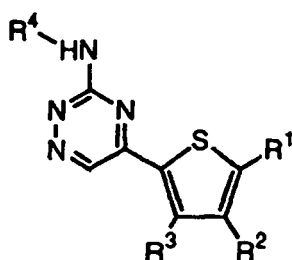
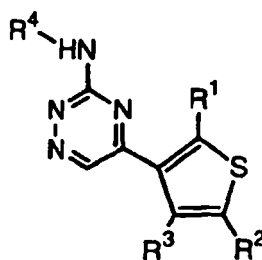
TABLA 2

Compuestos de Fórmula IIb

Nº IIb	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	SMe	4-CH ₃ -tiazol-2-ilo	Me	Ph
2	SMe	4-CH ₃ -tiazol-2-ilo	Me	4-F-Ph
3	SMe	4-CH ₃ -tiazol-2-ilo	Me	6-Cl-piridin-3-ilo
4	SMe	4-CH ₃ -tiazol-2-ilo	Me	3-Cl-Ph
5	SMe	4-CH ₃ -tiazol-2-ilo	Me	3-CH ₃ O-Ph
6	SMe	4-CH ₃ -tiazol-2-ilo	Me	3-BnO-Ph
7	SMe	CN	Me	Ph
8	SMe	CN	Me	4-F-Ph
9	SMe	CN	Me	6-Cl-piridin-3-ilo
10	SMe	CN	Me	3-Cl-Ph
11	SMe	CN	Me	3-CH ₃ O-Ph
12	SMe	CN	Me	3-BnO-Ph

Los compuestos de las fórmulas IIa y IIb anteriores son los que tienen un anillo de pirimidina. Compuestos de fórmula I que tienen un anillo de piridina o triazina son por lo demás estructuralmente similares a los compuestos de fórmulas IIa y IIb y se expresan mediante las siguientes fórmulas generales IIIa, IIIb, IVa y IVb mostradas posteriormente en la Tabla 3.

TABLA 3

Fórmulas IIIa, IIIb, IVa y IVb**IIIa****IIIb****IVa****IVb**

Los compuestos mostrados anteriormente en la Tabla 3 son estructuralmente similares a compuestos de fórmula IIa y IIb en los que el anillo de pirimidina de la fórmula IIa se reemplaza por un anillo de piridina IIIa y IIIb o triazina (IVa y IVb). De acuerdo con esto, grupos R¹, R², R³ y R⁴ preferidos de los compuestos mostrados anteriormente en la Tabla 3 son como se describen anteriormente para los compuestos de fórmula IIa.

Estructuras ejemplares de las fórmulas IIIa y IIIb se indican en la Tabla 4 posteriormente.

TABLA 4

Compuestos de Fórmulas IIIa y IIIb

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
IIIa-1	SMe	CN	4-CO ₂ H-fenilo	H
IIIa-2	SMe	CN	4-Cl-fenilo	H
IIIa-3	SMe	CN	4-CF ₃ -fenilo	H
IIIa-4	SMe	CN	4-CH ₃ -fenilo	H
IIIa-5	SMe	CN	2-Cl-fenilo	H
IIIa-6	SMe	CN	4-OCH ₃ -fenilo	H
IIIa-7	NHCH ₂ Ph	CN	4-CF ₃ -fenilo	H

TABLA 4 (continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
IIIa-8	NHCH ₂ Ph	CN	2-Cl-fenilo	H
IIIa-9	NHCH ₂ Ph	CN	4-OCH ₃ -fenilo	H
IIIa-10	SMe	CN	4-Cl-fenilo	Ph
IIIa-11	OEt	CN	4-Cl-fenilo	Ph
IIIa-12	SMe	CN	4-CF ₃ -fenilo	Ph
IIIa-13	OEt	CN	4-CF ₃ -fenilo	Ph
IIIa-14	SMe	CN	4-CH ₃ -fenilo	Ph
IIIa-15	OEt	CN	4-CH ₃ -fenilo	Ph
IIIa-16	CH ₂ CH ₂ OH	CN	OPh	Et
IIIa-17	CONHEt	CF ₃	piridin-3-ilo	CH ₂ Ph
IIIa-18	SCH ₂ Ph	NHEt	CONHCH ₂ Ph	COPh
IIIa-19	CH ₂ NO ₂	CONHEt	NH(4-Cl-fenilo)	H
IIIa-20	NHCONH ₂	OMe	CH ₂ Ph	SO ₂ Me
IIIa-21	Et	CN	tiazol-2-ilo	Ph
IIIa-22	SMe	CN	piperidin-1-ilo	ciclohexilo
IIIa-23	OCH ₂ Ph	Cl	4-CONHMe-fenilo	ciclohexilo
IIIb-1	SMe	CN	CH ₃	Ph
IIIb-2	SMe	CN	CH ₃	4-F-Ph
IIIb-3	SMe	CN	CH ₃	3-CH ₃ O-Ph
IIIb-4	OEt	CN	4-CH ₃ -fenilo	Ph
IIIb-5	CH ₂ CH ₂ OH	CN	OPh	Et
IIIb-6	CONHEt	CF ₃	piridin-3-ilo	CH ₂ Ph
IIIb-7	SCH ₂ Ph	NHEt	CONHCH ₂ Ph	COPh
IIIb-8	CH ₂ NO ₂	CONHEt	NH(4-Cl-fenilo)	H
IIIb-9	NHCONH ₂	OMe	CH ₂ Ph	SO ₂ Me

Estructuras ejemplares de las fórmulas IVa y IVb se indican en la Tabla 5 posteriormente.

TABLA 5

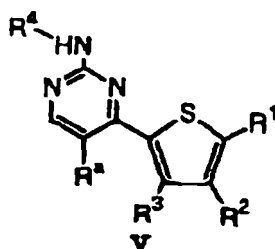
Compuestos de Fórmulas IVa y IVb

Nº IV	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
IVa-1	SMe	CN	4-CO ₂ H-fenilo	H
IVa-2	SMe	CN	4-Cl-fenilo	H
IVa-3	SMe	CN	4-CF ₃ -fenilo	H
IVa-4	SMe	CN	4-CH ₃ -fenilo	H
IVa-5	SMe	CN	2-Cl-fenilo	H
IVa-6	SMe	CN	4-OCH ₃ -fenilo	H
IVa-7	NHCH ₂ Ph	CN	4-CF ₃ -fenilo	H
IVa-8	NHCH ₂ Ph	CN	2-Cl-fenilo	H
IVa-9	NHCH ₂ Ph	CN	4-OCH ₃ -fenilo	H
IVa-10	SMe	CN	4-Cl-fenilo	Ph
IVa-11	OEt	CN	4-Cl-fenilo	Ph
IVa-12	SMe	CN	4-CF ₃ -fenilo	Ph
IVa-13	OEt	CN	4-CF ₃ -fenilo	Ph
IVa-14	SMe	CN	4-CH ₃ -fenilo	Ph
IVa-15	OEt	CN	4-CH ₃ -fenilo	Ph
IVa-16	CH ₂ CH ₂ OH	CN	OPh	Et
IVa-17	CONHEt	CF ₃	piridin-3-ilo	CH ₂ Ph
IVa-18	SCH ₂ Ph	NHEt	CONHCH ₂ Ph	COPh
IVa-19	CH ₂ NO ₂	CONHEt	NH(4-Cl-fenilo)	H
IVa-20	NHCONH ₂	OMe	CH ₂ Ph	SO ₂ Me
IVa-21	Et	CN	tiazol-2-ilo	Ph
IVa-22	SMe	CN	piperidin-1-ilo	ciclohexilo
IVa-23	OCH ₂ Ph	Cl	4-CONHMe-fenilo	ciclohexilo
IVb-1	SMe	CN	CH ₃	piridin-3-ilo
IVb-2	SMe	CN	CH ₃	Ph
IVb-3	SMe	CN	CH ₂ CH ₃	H
IVb-4	CH ₂ CH ₂ OH	CN	OPh	Et
IVb-5	CONHEt	CF ₃	piridin-3-ilo	CH ₂ Ph
IVb-6	SCH ₂ Ph	NHEt	CONHCH ₂ Ph	COPh

TABLA 5 (continuación)

N° IV	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
IVb-7	CH ₂ NO ₂	CONHBt	NH(4-Cl-fenilo)	H
IVb-8	NRCONH ₂	OMe	CH ₂ Ph	SO ₂ Me
IVb-9	Et	CN	tiazol-2-ilo	Ph
IVb-10	SMe	CN	piperidin-1-ilo	ciclohexilo
IVb-11	OCH ₂ Ph	Cl	4-CONHMe-fenilo	ciclohexilo

Una modalidad preferida de esta invención se refiere a compuestos de fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^a, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen anteriormente.

Compuestos preferidos de fórmula V incluyen los que tienen una o más, y lo más preferiblemente la totalidad, de las siguientes características:

- (a) R¹ se selecciona de N(R)₂, OR, SR o (T)_n-R⁵;
- (b) T es una cadena de alquilideno C₁₋₄, en la que una unidad de metileno de T se reemplaza opcionalmente por S, O, N(R) o CO₂;
- (c) R² es CN, R, halógeno, CO₂R⁵ o N(R)₂;
- (d) R³ es un anillo de 5-6 miembros seleccionado de un anillo carbocíclico, fenílico o uno heterocíclico o heteroarílico que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R³ está opcionalmente substituido con un grupo (T)_n-Ar y un R⁷;
- (e) R⁴ es hidrógeno o Ar, en donde Ar es un anillo saturado, parcialmente saturado o arílico de 6 miembros opcionalmente substituido que tiene de cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y
- (f) R^a se selecciona de R^b, OR^b, SR^b o N(R^b)₂.

Compuestos más preferidos de fórmula V son aquellos que tienen una o más, más preferiblemente más de una y lo más preferiblemente la totalidad, de las características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R¹ se selecciona de SCH₂-4-fenol, SCH₃, OH, OEt, N(Me)₂, OMe, 4-metilpiperidin-1-ilo, NH₂Et, NHCH₂CH₂piperidin-1-ilo o NHCH₂CH₂morfolin-4-ilo;
- (b) R² es CN o CO₂R⁵;
- (c) R³ se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo, ciclohexilo o furanilo, en donde R³ está opcionalmente substituido con fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, piridilo, 3-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-aminofenilo, N-BOC-pirrolilo, 4-clorofenilo, 3-etoxipiridilo, 2-metoxipiridilo, 2,5-dimetilisoxazolilo, 3-etoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-F-3-Cl-fenilo, pirrolilo, pirimidinilo, cloro, bromo, fluoro, trifluorometilo, OH, NH₂, metilo, metoxi o etoxi;
- (d) R⁴ se selecciona de hidrógeno o un anillo de fenilo, bencilo, piridilo, piperidinilo o ciclohexilo, en donde dicho anillo está opcionalmente substituido con benciloxi, fenoxi, SO₂NH₂, OH, NO₂, NH₂, OMe, Br, Cl, CO₂Me, NHCO₂Me, NHCO₂Et, NHCON(Me)₂, NHCON(Et)₂, NHCOpirrolidin-1-ilo o NHCOMorfolin-4-ilo; y
- (e) R^a es metilo, OH, OMe o NH₂.

ES 2 271 322 T3

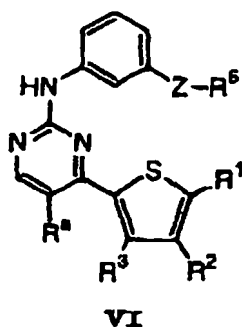
Estructuras ejemplares de fórmula V, en la que R² es CN, se indican en la Tabla 7 posteriormente.

TABLA 7

Compuestos de Fórmula V

Nº V	R ¹	R ^a	R ³	R ⁴
1	SCH ₂ fen-4-ol	Me	3-Cl-fenilo	Ph
2	OH	Me	Ph	3-OBn-Ph
3	OEt	Me	Ph	3-OBn-Ph
4	SMe	Me	Ph	3-OBn-Ph
5	SMe	Me	Ph	3-SO ₂ N-H ₂ -Ph
6	SMe	Me	Ph	3-OH-Ph
7	SMe	Me	Ph	3-NO ₂ -Ph
8	SMe	Me	Ph	3-NH ₂ -Ph
9	SMe	Me	2-CF ₃ -Ph	3-OBn-Ph
10	SMe	Me	2-CF ₃ -Ph	3-OH-Ph
11	SCH ₂ fen-4-ol	Me	3-Cl-Ph	Ph
12	SMe	Me	4-Me-Ph	3-OBn-Ph
13	SMe	Me	4-Me-Ph	3-OH-Ph
14	SMe	Me	4-Me-Ph	pirid-3-ilo
15	SMe	Me	pirid-3-ilo	3-OBn-Ph
16	SMe	Me	pirid-3-ilo	Ph
17	SMe	Me	pirid-3-ilo	3-OMe-Ph
18	SMe [•]	Me	pirid-3-ilo	3,5-OMe-Ph
19	SMe	Me	pirid-3-ilo	3-Br-Ph
20	SMe	Me	pirid-3-ilo	3-Cl-Ph
21	SMe	Me	pirid-3-ilo	3-CO ₂ Me-Ph
22	SMe	Me	pirid-3-ilo	6-Cl-pirid-3-ilo
23	SMe	Me	pirid-3-ilo	CH ₂ Ph
24	SMe	Me	pirid-3-ilo	3-OH-Ph
25	SMe	Me	furan-2-ilo	pirid-3-ilo
26	SMe	Me	furan-2-ilo	3-OH-Ph
27	SMe	Me	furan-2-ilo	3-OBn-Ph
28	SMe	Me	furan-2-ilo	3-NO ₂ -Ph
29	N(Me) ₂	Me	3-OPh-Ph	3-NO ₂ -Ph
30	N(Me) ₂	Me	3-OPh-Ph	3-OH-Ph
31	SMe	Me	3-Ph-Ph	3-OBn-Ph
32	SMe	Me	3-Ph-Ph	3-OH-Ph

Una modalidad más preferida se refiere a compuestos de fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^a , Z y R^6 son como se definen anteriormente.

Grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^a preferidos de la fórmula VI son los descritos anteriormente para la fórmula IIa. Grupos $Z-R^6$ preferidos de la fórmula VI son aquellos en los que Z es una cadena de alquilideno C_{1-4} en la que una unidad de metileno de Z se reemplaza opcionalmente por O, NH, NHCO, NHCO₂, NHSO₂, CONH y en donde R^6 se selecciona de $N(R)_2$, NHCOR o Ar en donde Ar es un anillo heterocíclico o heteroarílico de 5-6 miembros que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo Ar de R^6 está opcionalmente substituido con R, OR, $N(R)_2$ u oxo. Grupos $Z-R^6$ más preferidos de la fórmula VI se seleccionan de $O(CH_2)_3OH$, $O(CH_2)_3NH(CH_2)_2OH$, $O(CH_2)_2NH(CH_2)_2OH$, $O(CH_2)_3N(\text{hidroxietilo})(\text{metilo})$, $O(CH_2)_3\text{pirrolidin-1-ilo}$, $O(CH_2)_2\text{morfolin-4-ilo}$, $O(CH_2)_3N(\text{Me})_2$, $O(CH_2)_3N(\text{Et})_2$, $O(CH_2)_3(4\text{-hidroxietilpiperazin-1-ilo})$, $O(CH_2)_3\text{piperazin-1-ilo}$, $O(CH_2)_3(4\text{-hidroximetilpiperidin-1-ilo})$, $O(CH_2)_3(4\text{-hidroxipiperidin-1-ilo})$, NHCO $(CH_2)_3N(\text{Me})_2$, NHCO $(CH_2)_3NCOCH_3$, NHCOC $CH_2\text{piridin-2-ilo}$, NHCOC $CH_2(2\text{-aminotiazol-4-ilo})$, NHCOC $CH_2\text{ciclopropilo}$, NHCOC $(CH_2)_2N(\text{Et})_2$, NHCOC $(CH_2)_2(\text{piperazin-2,5-dion-3-ilo})$, NHCOPirrolidin-1-ilo, NHCOMorfolin-4-ilo, NHCOC $CH_2\text{tetrahydrofuran-2-ilo}$, NHCOC $CH_2\text{tetrahydrofuran-2-ilo}$, NHCOC $CH_2\text{tetrahydropiran-4-ilo}$ o NHCOC $CH_2\text{tetrahydropiran-2-ilo}$.

Compuestos preferidos de fórmula VI son aquellos que tienen una o más, más preferiblemente más de una y lo más preferiblemente la totalidad, de las características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^1 se selecciona de $N(R)_2$, OR, SR o $(T)_n-R^5$;
- (b) T es una cadena de alquilideno C_{1-4} , en la que una unidad de metileno de T se reemplaza opcionalmente por S, O, $N(R)$ o CO₂;
- (c) R^2 es CN, R^7 , halógeno o $N(R^6)_2$;
- (d) R^3 es un anillo de 5-6 miembros seleccionado de un anillo carbocíclico, fenílico o uno heterocíclico o heteroarílico que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^3 está opcionalmente substituido con un grupo $(T)_n\text{-Ar}$ y un R^7 ;
- (e) Z es una cadena de alquilideno C_{1-4} en la que una unidad de metileno de Z se reemplaza opcionalmente por O, NH, NHCO, NHCO₂, NHSO₂, CONH;
- (f) R^6 se selecciona de $N(R)_2$, NHCOR o Ar en donde Ar es un anillo heterocíclico o heteroarílico de 5-6 miembros opcionalmente substituido que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y
- (g) R^a es R^b , OR^b, SR^b o $N(R^b)_2$;

Compuestos más preferidos de fórmula VI son aquellos que tienen una o más, más preferiblemente más de una y lo más preferiblemente la totalidad, de las características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^1 se selecciona de SCH₂-4-fenol, SCH₃, OH, OEt, $N(\text{Me})_2$, OMe, 4-metilpiperidin-1-ilo, NH₂Et, NHCH₂CH₂piperidin-1-ilo o NHCH₂CH₂morfolin-4-ilo;
- (b) R^2 es CN;
- (c) R^3 es un anillo de fenilo, piridilo, furilo o ciclohexilo opcionalmente substituido con $(T)_n\text{-Ar}$ o R^7 , en donde Ar es un anillo arílico de 5-6 miembros que tiene de cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde R^7 se selecciona de R, halógeno, OR, $N(R)_2$ o CO₂R;

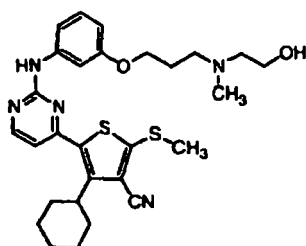
(d) R^a es hidrógeno o metilo; y

(e) Z-R⁶ se selecciona de O(CH₂)₃OH, O(CH₂)₃NH(CH₂)₂OH, O(CH₂)₂NH(CH₂)₂OH, O(CH₂)₃N(hidroxi-
 5 tilo)(metilo), O(CH₂)₃pirrolidin-1-ilo, O(CH₂)₂morfolin-4-ilo, O(CH₂)₃N(Me)₂, O(CH₂)₃N(Et)₂, O(CH₂)₃
 3(4-hidroxietilpiperazin-1-ilo), O(CH₂)₃piperazin-1-ilo, O(CH₂)₃(4-hidroximetilpiperidin-1-ilo), O(CH₂)₃
 (4-hidroxipiperidin-1-ilo), NHCO(CH₂)₃N(Me)₂, NHCO(CH₂)₃NCOCH₃, NHCOCH₂piridin-2-ilo, NHCO
 10 CH₂(2-aminotiazol-4-ilo), NHCOCH₂ciclopropilo, NHCO(CH₂)₂N(Et)₂, NHCO(CH₂)₂(piperazin-2,5-
 dion-3-ilo), NHCOpirrolidin-1-ilo, NHCOMorfolin-4-ilo, NHCO₂CH₂tetrahidrofuran-2-ilo, NHCO₂tetra-
 hidrofuran-2-ilo, NHCO₂tetrahidropiran-4-ilo o NHCO₂CH₂tetrahidropiran-2-ilo.

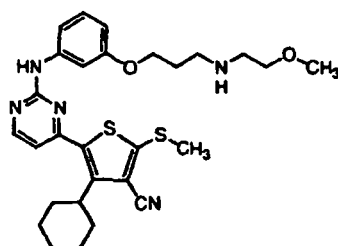
Estructuras ejemplares de fórmula VI se indican en la Tabla 8 posteriormente.

TABLA 8

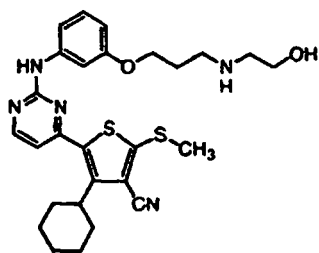
Compuestos de Fórmula VI



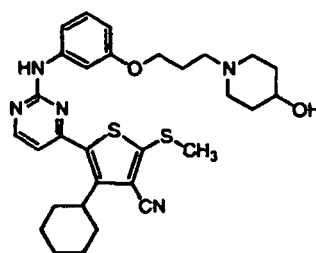
VI-1



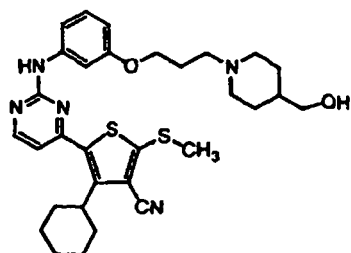
VI-2



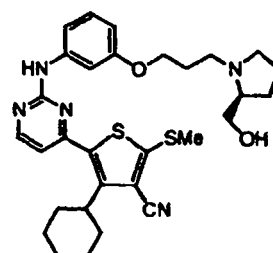
VI-3



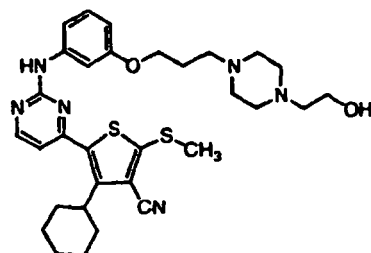
VI-4



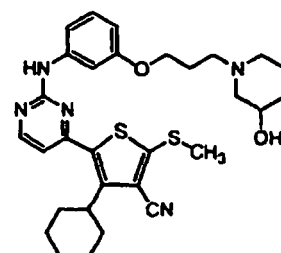
VI-5



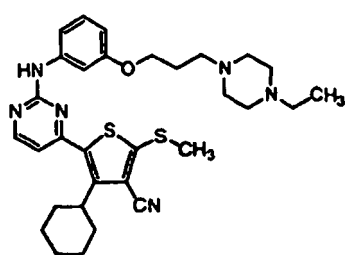
VI-6



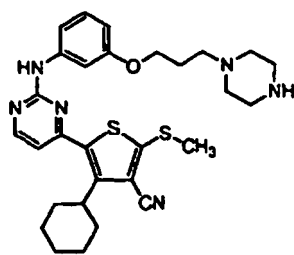
VI-7



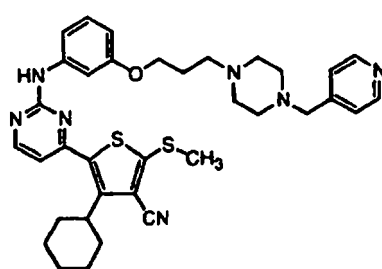
VI-8



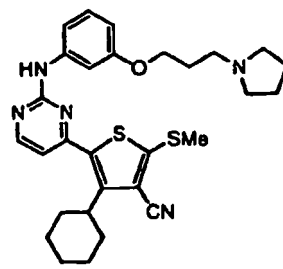
VI-9



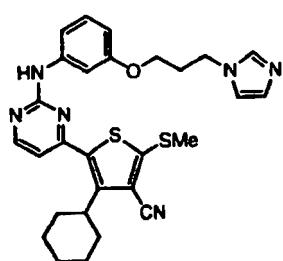
VI-10



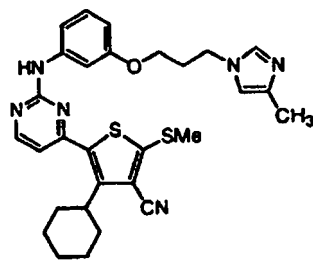
VI-11



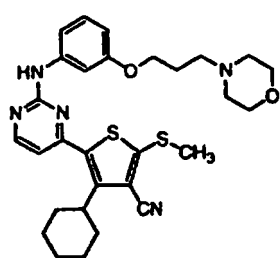
VI-12



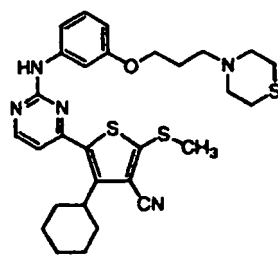
VI-13



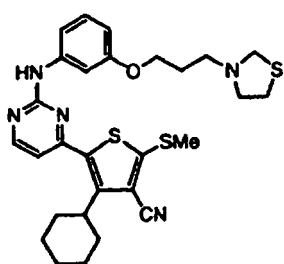
VI-14



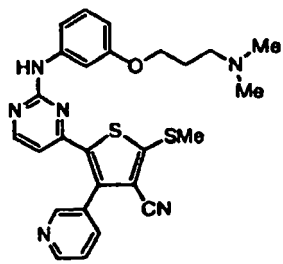
VI-15



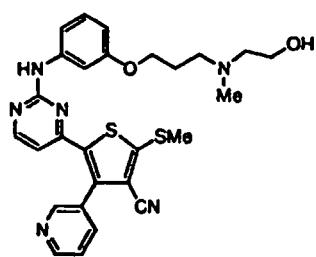
VI-16



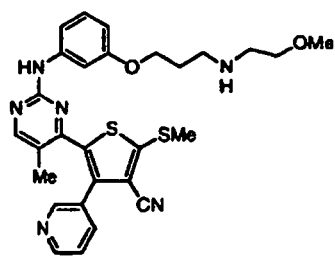
VI-17



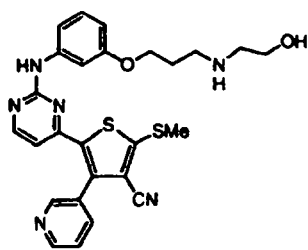
VI-18



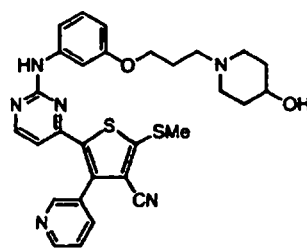
VI-19



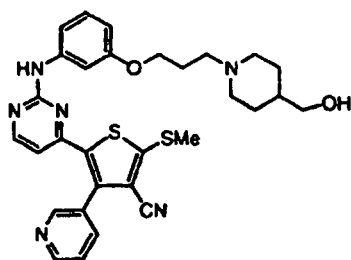
VI-20



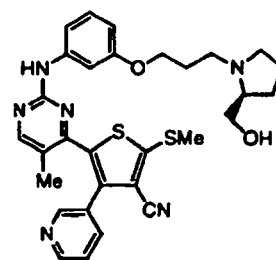
VI-21



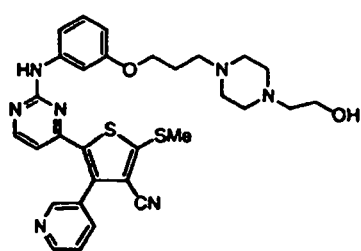
VI-22



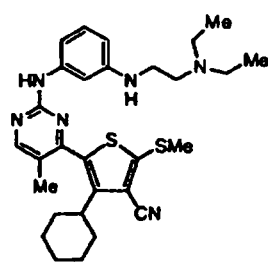
VI-23



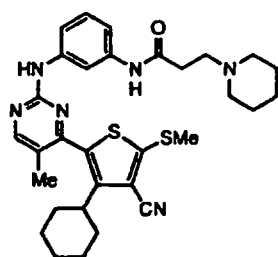
VI-24



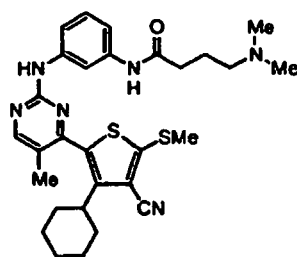
VI-25



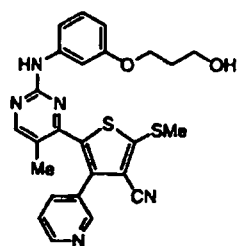
VI-26



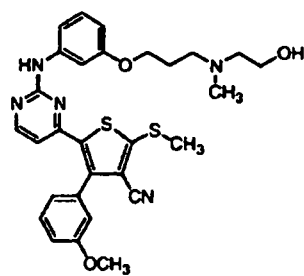
VI-27



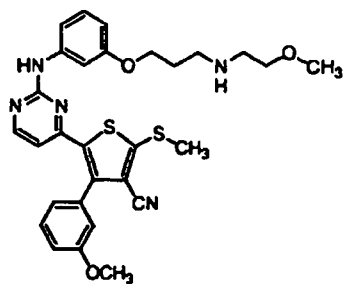
VI-28



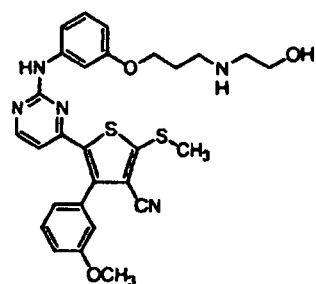
VI-29



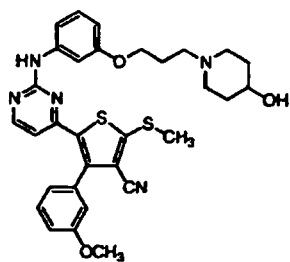
VI-30



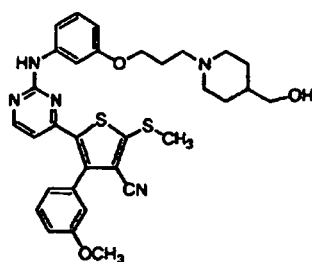
VI-31



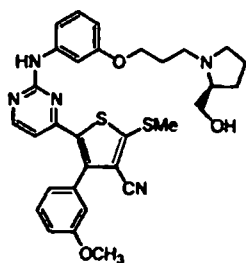
VI-32



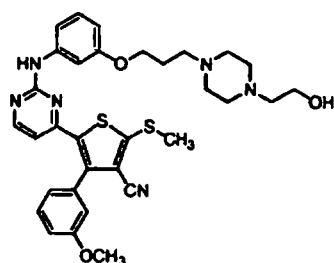
VI-33



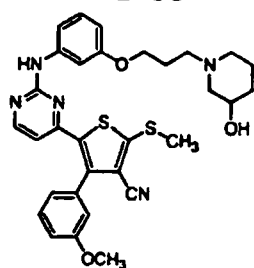
VI-34



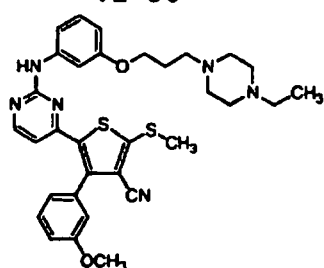
VI-35



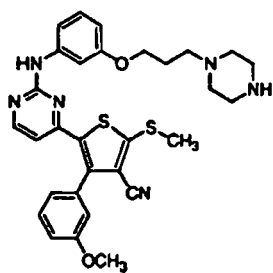
VI-36



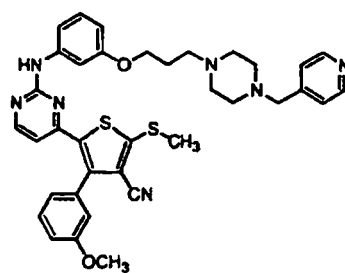
VI-37



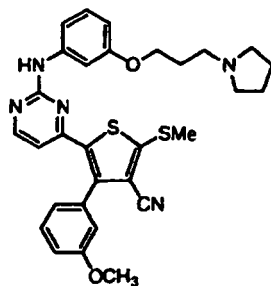
VI-38



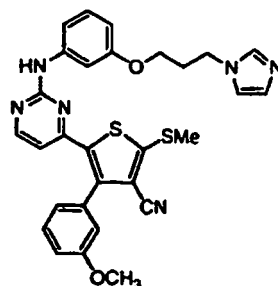
VI-39



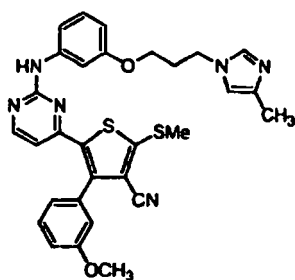
VI-40



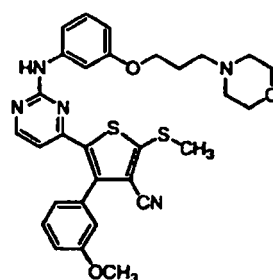
VI-41



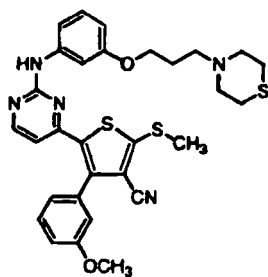
VI-42



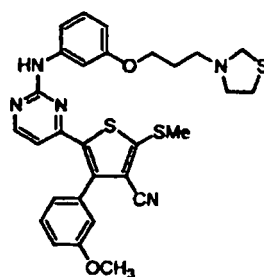
VI-43



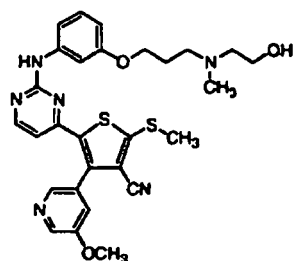
VI-44



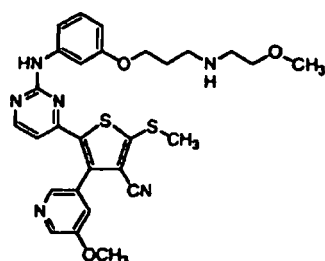
VI-45



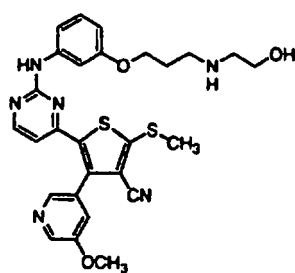
VI-46



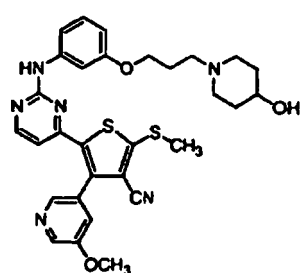
VI-47



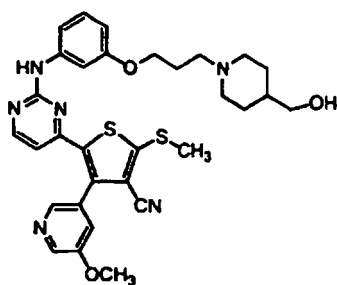
VI-48



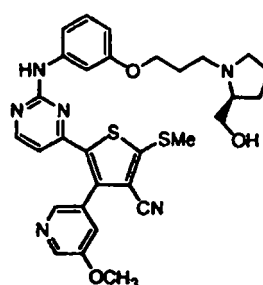
VI-49



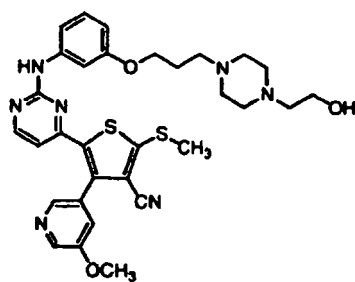
VI-50



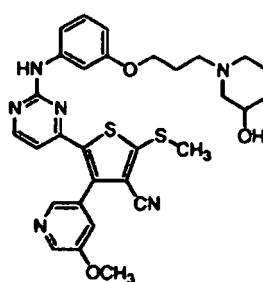
VI-51



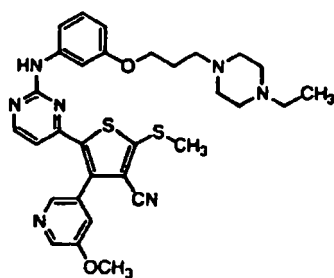
VI-52



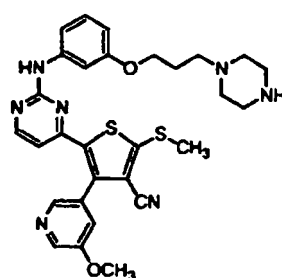
VI-53



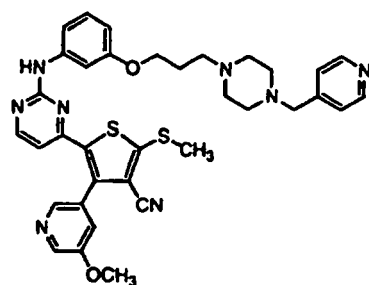
VI-54



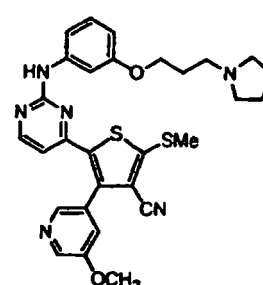
VI-55



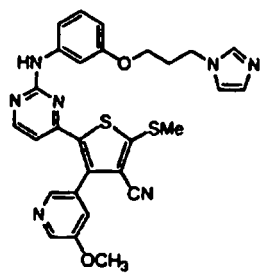
VI-56



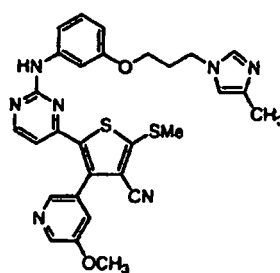
VI-57



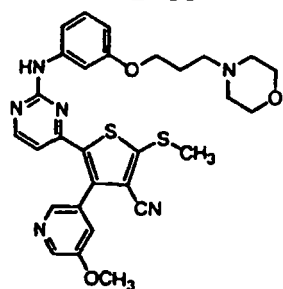
VI-58



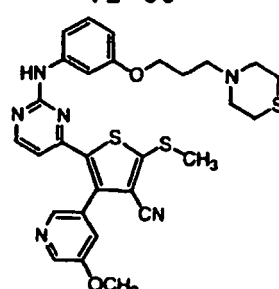
VI-59



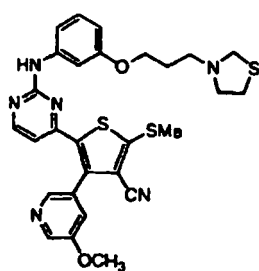
VI-60



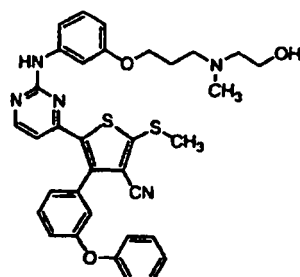
VI-61



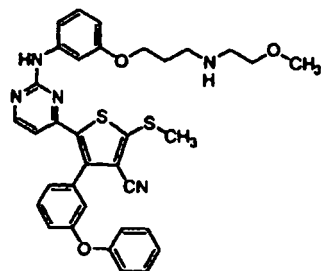
VI-62



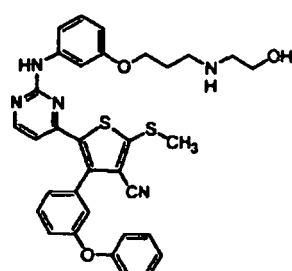
VI-63



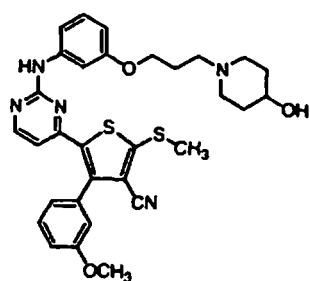
VI-64



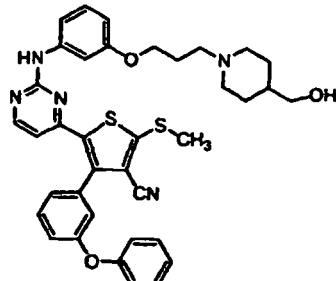
VI-65



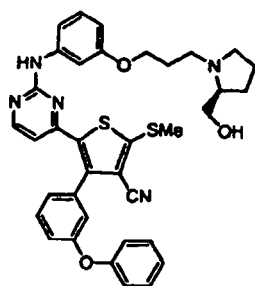
VI-66



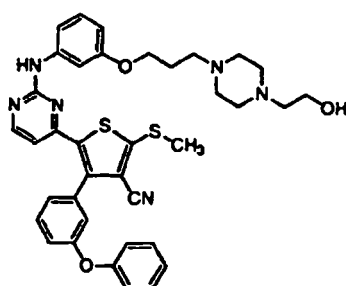
VI-67



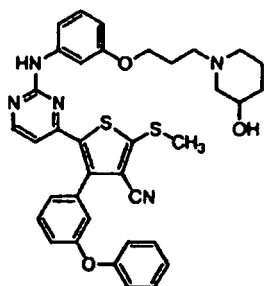
VI-68



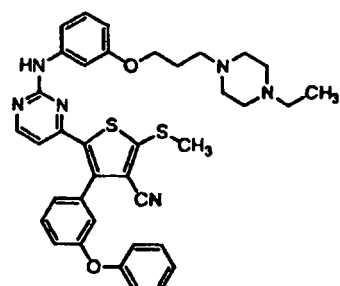
VI-69



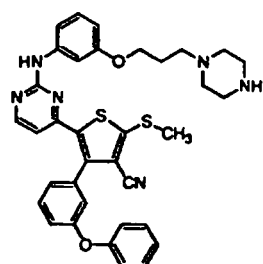
VI-70



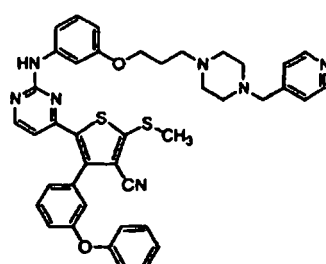
VI-71



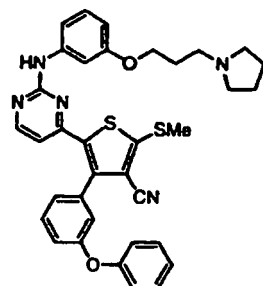
VI-72



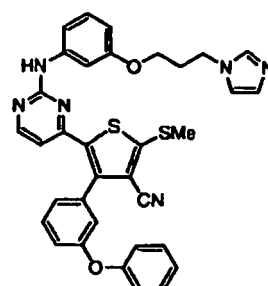
VI-73



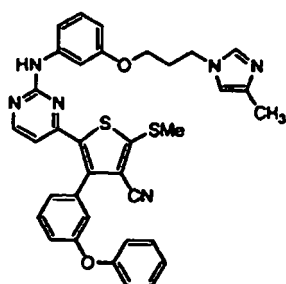
VI-74



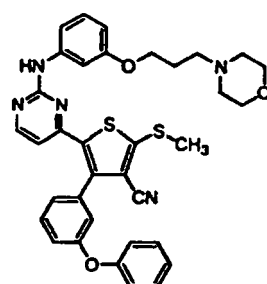
VI-75



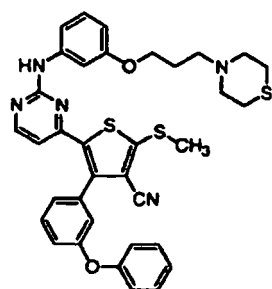
VI-76



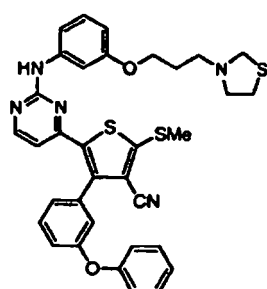
VI-77



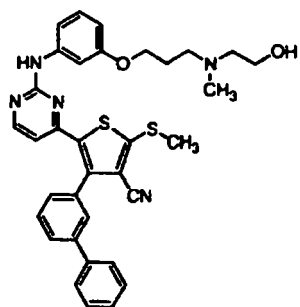
VI-78



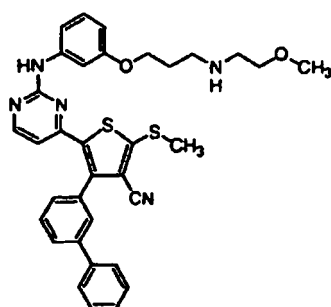
VI-79



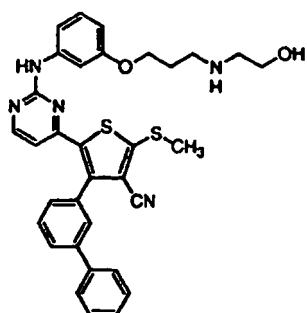
VI-80



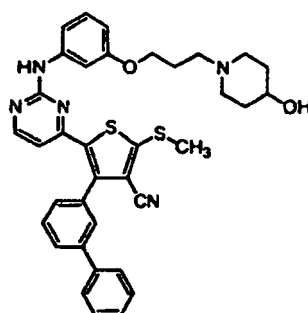
VI-81



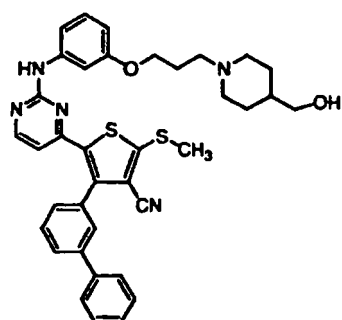
VI-82



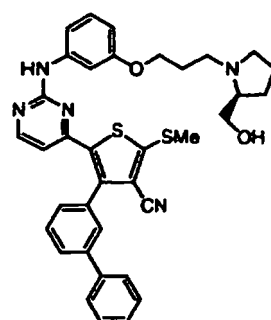
VI-83



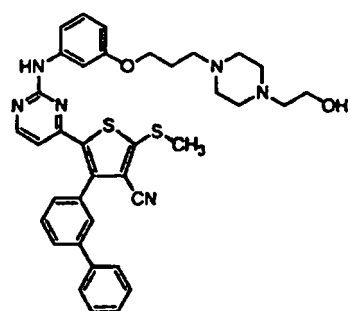
VI-84



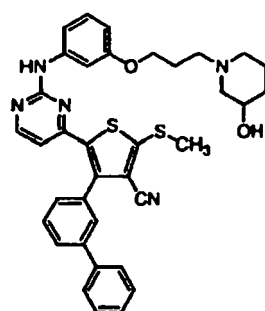
VI-85



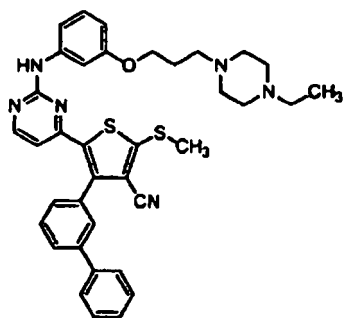
VI-86



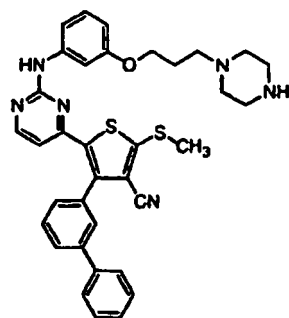
VI-87



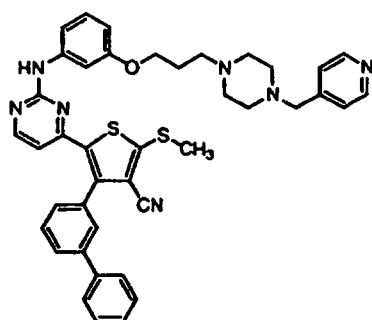
VI-88



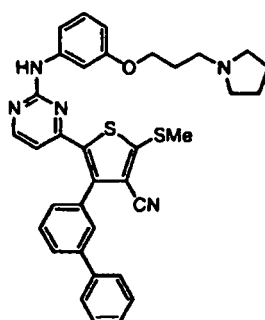
VI-89



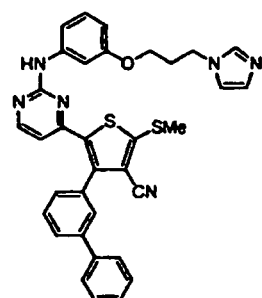
VI-90



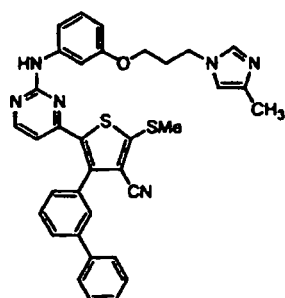
VI-91



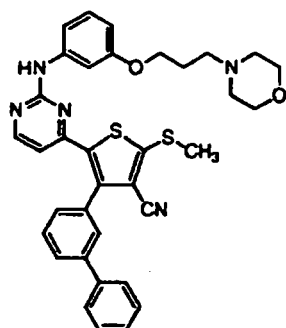
VI-92



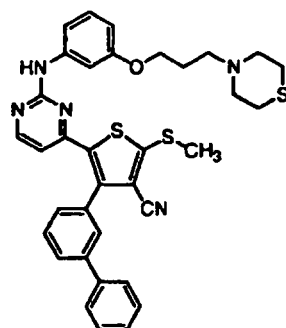
VI-93



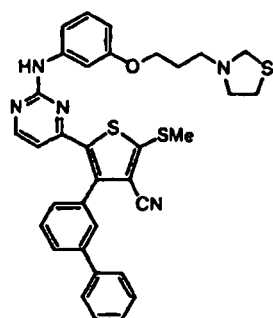
VI-94



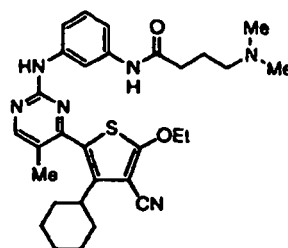
VI-95



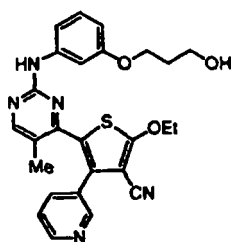
VI-96



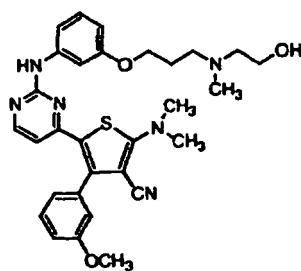
VI-97



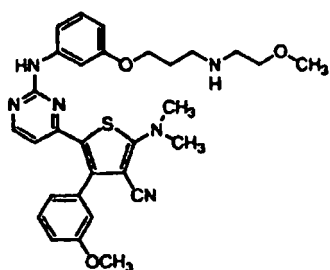
VI-98



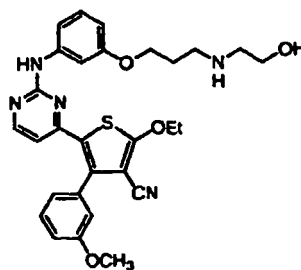
VI-99



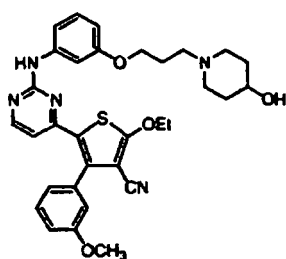
VI-100



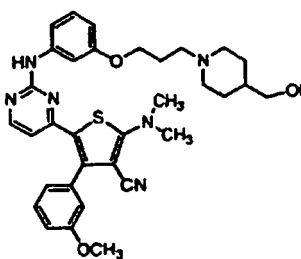
VI-101



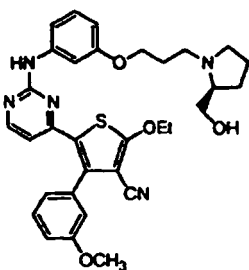
VI-102



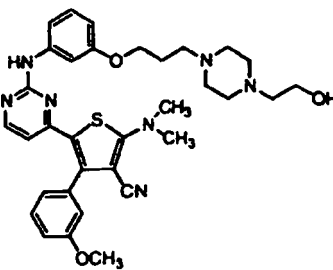
VI-103



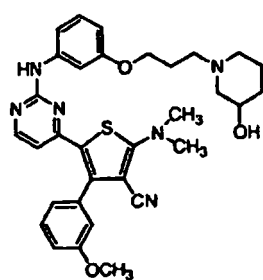
VI-104



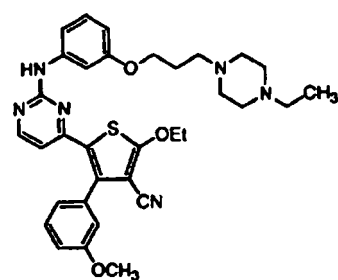
VI-105



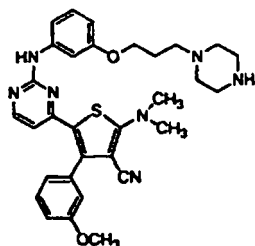
VI-106



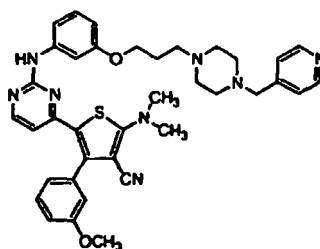
VI-107



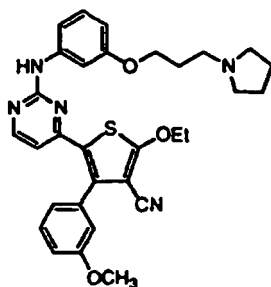
VI-108



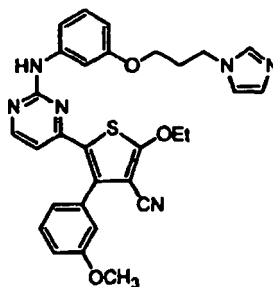
VI-109



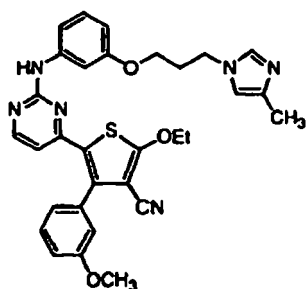
VI-110



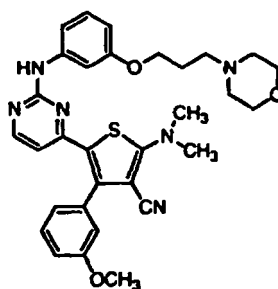
VI-111



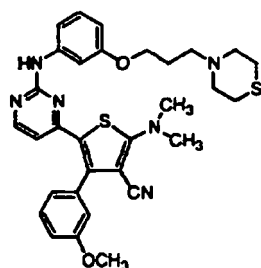
VI-112



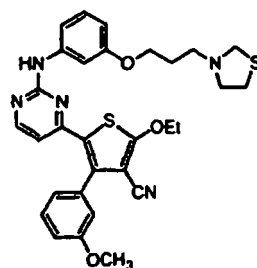
VI-113



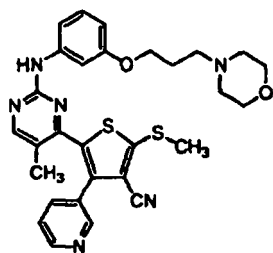
VI-114



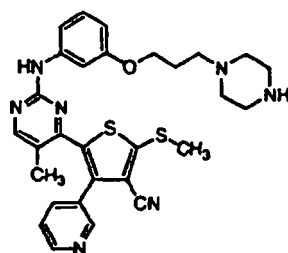
VI-115



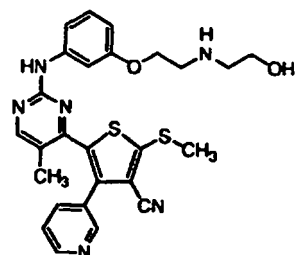
VI-116



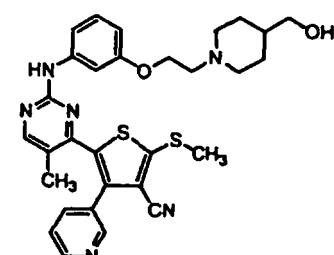
VI-117



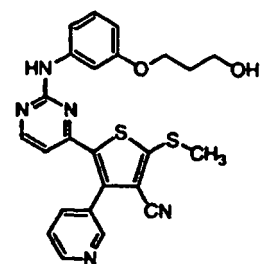
VI-118



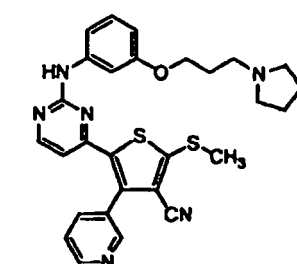
VI-119



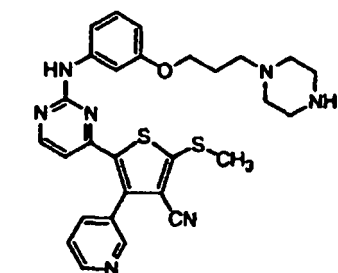
VI-120



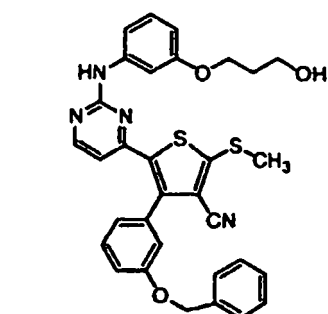
VI-121



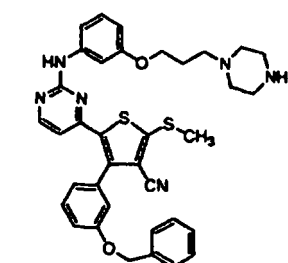
VI-122



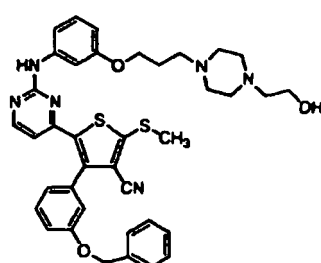
VI-123



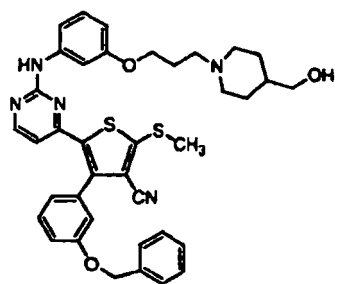
VI-124



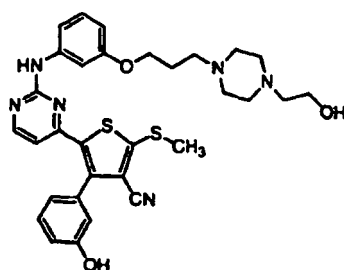
VI-125



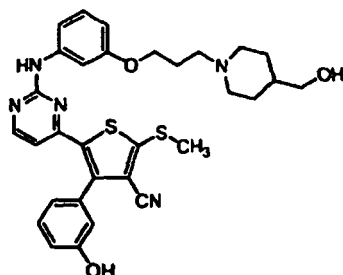
VI-126



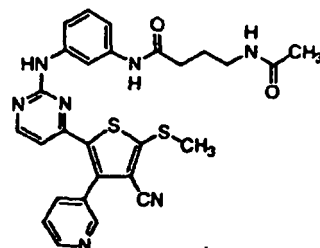
VI-127



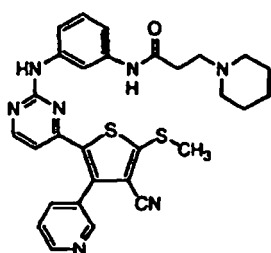
VI-128



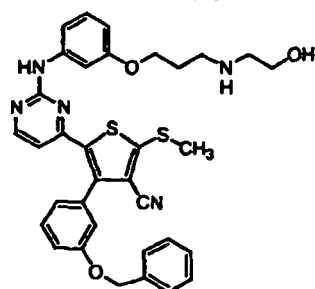
VI-129



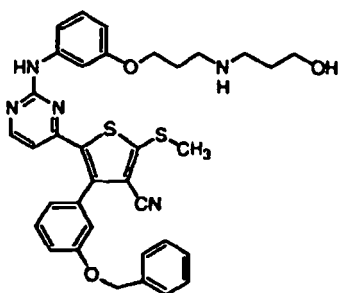
VI-130



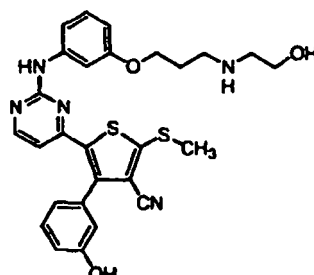
VI-131



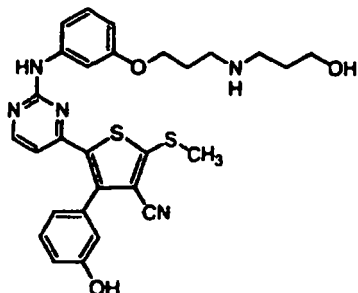
VI-132



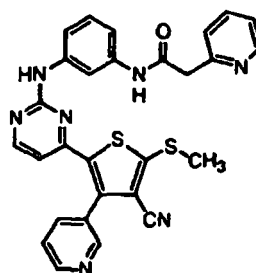
VI-133



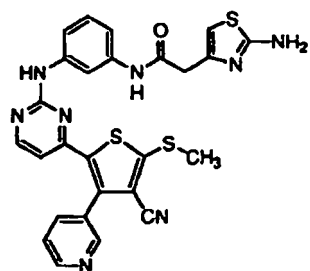
VI-134



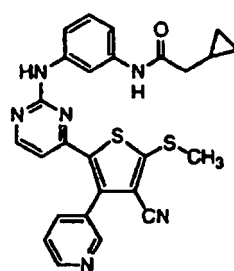
VI-135



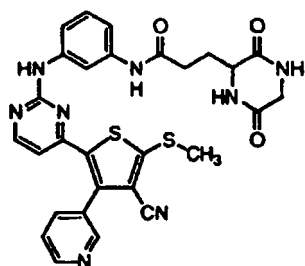
VI-136



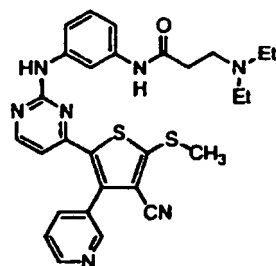
VI-137



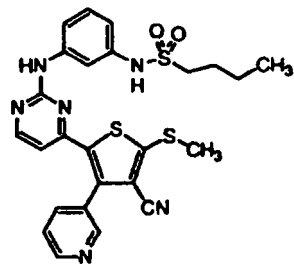
VI-138



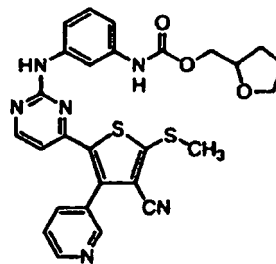
VI-139



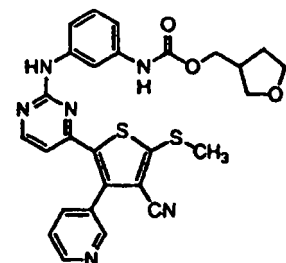
VI-140



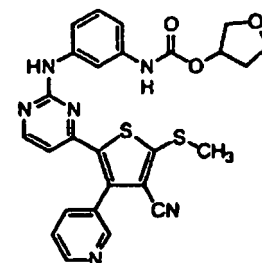
VI-141



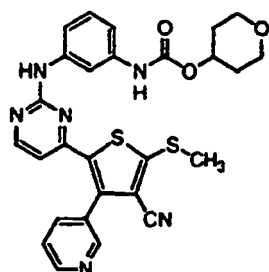
VI-142



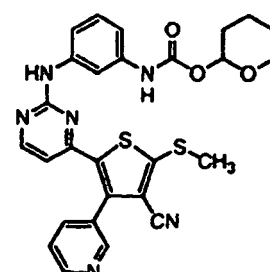
VI-143



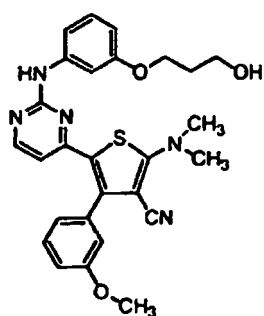
VI-144



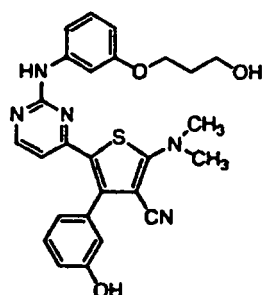
VI-145



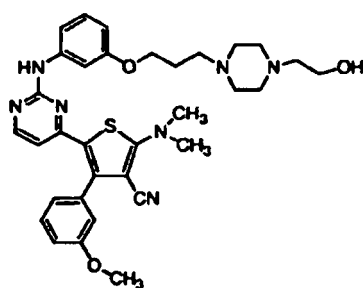
VI-146



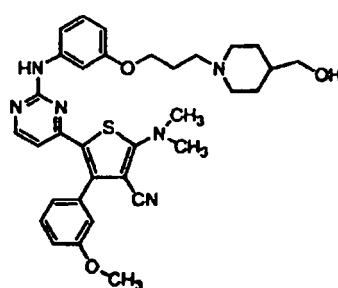
VI-147



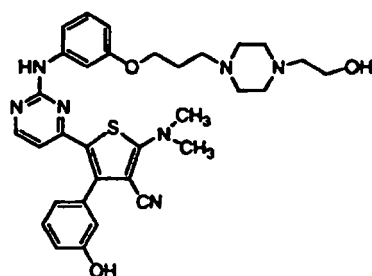
VI-148



VI-149

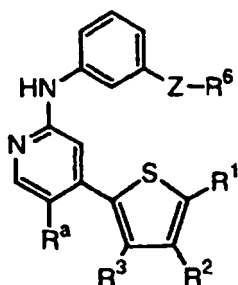


VI-150

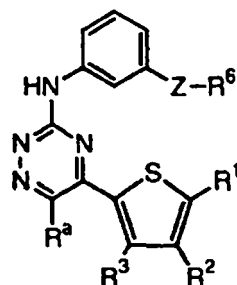


VI-151

Los compuestos de fórmula VI anteriores son los que tienen un anillo de pirimidina. Compuestos de fórmula VI que tienen un anillo de piridina o triazina son por lo demás estructuralmente similares a los compuestos de fórmula VI y se representan mediante las siguientes fórmulas generales VII y VIII mostradas posteriormente:



VII

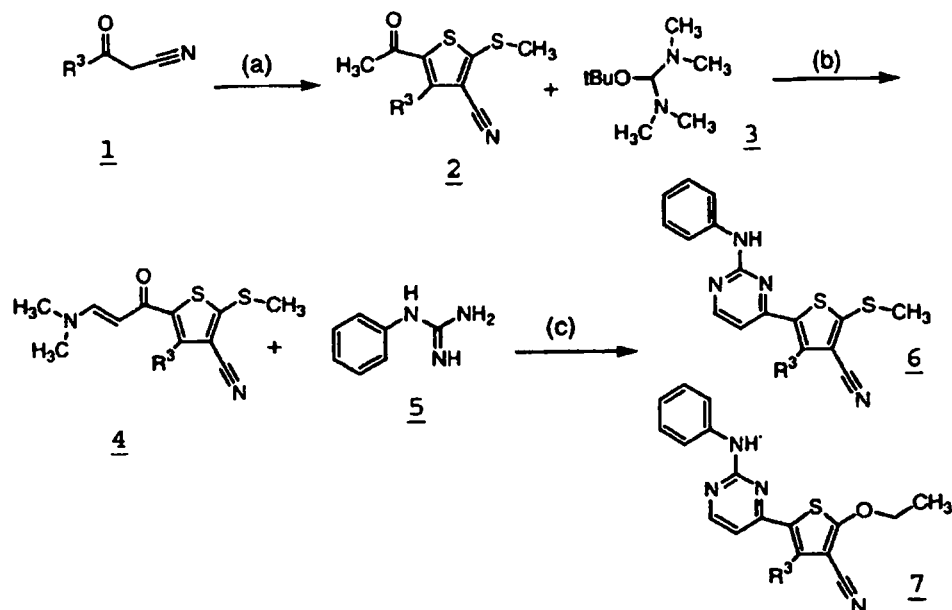


VIII

Los compuestos de fórmulas VII y VIII mostradas anteriormente son estructuralmente similares a los compuestos de fórmula VI, donde el anillo de pirimidina de la fórmula VI se reemplaza por un anillo de piridina (VII) o triazina (VIII). De acuerdo con esto, grupos R^1 , R^2 , R^3 y $Z-R^6$ preferidos de los compuestos de fórmulas VII y VIII son como los descritos anteriormente para los compuestos de fórmula VI.

Los presentes compuestos pueden prepararse en general mediante métodos conocidos por los expertos en la especialidad para compuestos análogos, según se ilustra mediante los Esquemas I, II, III, IV, V y VI generales y los ejemplos sintéticos mostrados posteriormente.

Esquema I



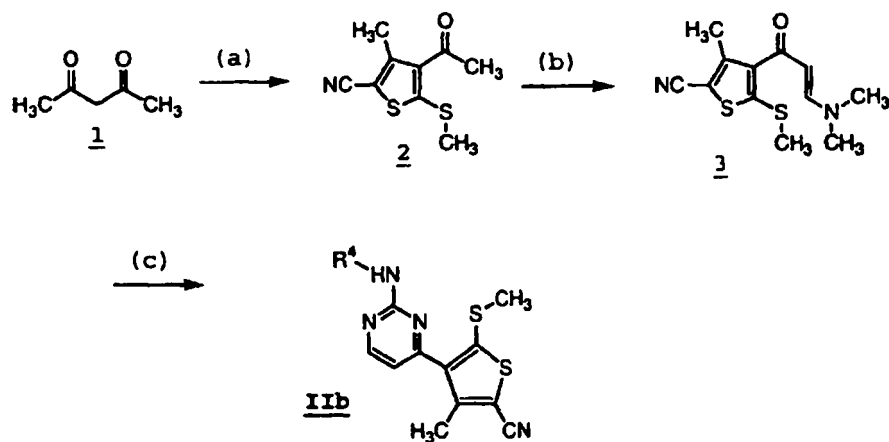
Reactivos y condiciones: (a) K_2CO_3 , DMF, CS_2 , 1-cloro-propan-2-ona, MeI, en DMF a t.a.; (b) THF, t.a.; (c) NaOEt, EtOH., 90°C.

El Esquema I anterior muestra una ruta sintética general que se usa para preparar los compuestos de fórmula IIa en la que R^2 es CN. Estos compuestos se preparan de un modo paralelo de la siguiente manera. En la etapa (a), la α -cianoacetofenona (1) se combina con K_2CO_3 (3 equivalentes) en DMF y la mezcla se deja agitar a temperatura ambiente. Se añade a continuación CS_2 (1,5 equivalentes) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos adicionales. Se añade una solución de 1-cloropropan-2-ona (1,0 equivalentes) en DMF y a continuación se añade gota a gota una solución de MeI (1,1 equivalentes) en DMF. Después de 30 minutos, la mezcla se vierte sobre agua y la mezcla resultante se agita vigorosamente durante 12-16 horas para proporcionar una suspensión de compuesto 2. El producto 2 en bruto se aísla mediante filtración. Esta reacción puede usarse para obtener compuestos de esta invención derivados de α -cianoacetofenonas que tienen una amplia variedad de sustituyentes de fenilo. Ejemplos de grupos R^3 adecuados incluyen, pero no se limitan a, los indicados en la Tabla 1 anteriormente.

En la etapa (b) el producto 2 en bruto se combina con t-butoxibisdimetilaminometano (reactivo de Brederick, 3) en THF y se deja agitar a temperatura ambiente durante 12-16 horas. La mezcla de reacción se concentra y a continuación se usa directamente para la etapa (c). El concentrado 4 en bruto se disuelve en EtOH. El compuesto 5 se añade a la solución etanólica y la mezcla resultante se calienta hasta 90°C durante 4 horas. Aunque el Esquema I usa fenilguanidina en la etapa (c), será obvio para un experto en la especialidad que pueden usarse otras arilguanidinas en la etapa (c) para preparar compuestos de la presente invención en los que R^4 es una variedad de grupos arilo opcionalmente sustituidos. La mezcla de reacción se concentra y a continuación, después del tratamiento acuoso, el producto se purifica mediante HPLC preparativa para proporcionar los compuestos VI y VII. Los detalles de las condiciones usadas para producir estos compuestos se indican en los Ejemplos.

ES 2 271 322 T3

Esquema II



Reactivos y condiciones: (a) (i) K_2CO_3 , CS_2 ,

DNF, CH_3CN , cloroacetnitrilo, 0°C , 2 horas; (ii) MeI , temperatura ambiente, 12 horas; (b) DMF-DMA, CH_3CN , reflujo, 18 horas; (c) Arilguanidina, CH_3CN , reflujo, 24 horas.

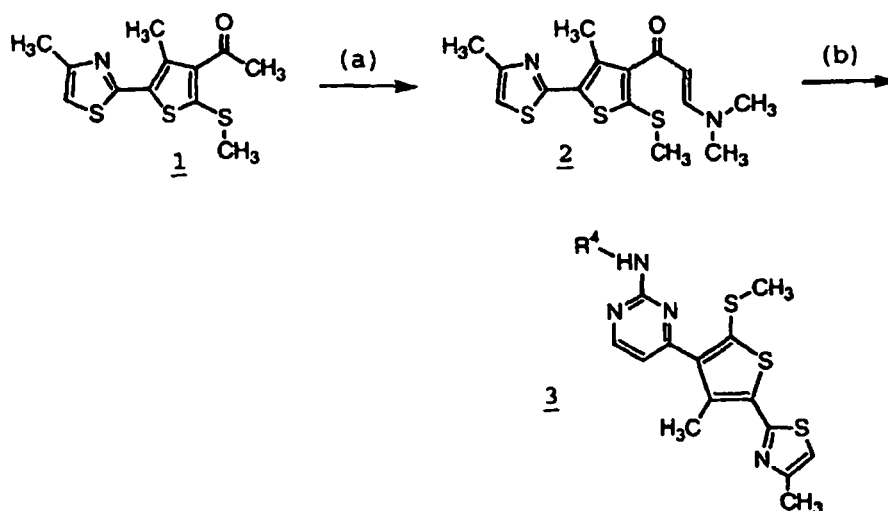
El Esquema II anterior muestra una ruta sintética general que se usa para preparar los compuestos de fórmula IIb en la que R^3 es metilo y R^4 es un grupo arilo opcionalmente sustituido.

El producto intermedio 4 se prepara tratando 2,4-pentanodiona (1) con carbonato potásico (3 equivalentes), CS_2 (2) (1,5 equivalentes) y cloroacetnitrilo (1,0 equivalentes) en DMF a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfría hasta 0°C y a continuación se añade lentamente yoduro de metilo (3) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añade agua para precipitar el producto que se aísla mediante filtración para proporcionar 4.

El producto intermedio 5 se prepara tratando 4 con dimetilacetal de dimetilformamida (DMF-DMA) en acetonitrilo a reflujo durante 18 horas. El producto 5 se aísla como un sólido amarillo a partir de la trituración con éter.

Los compuestos de fórmula IIb se preparan a partir de 5 combinando 5 con una arilguanidina en acetonitrilo y calentando la mezcla resultante a reflujo durante 24 horas. Se añade metanol a la mezcla de reacción para precipitar el producto y la suspensión resultante se filtra para proporcionar el producto IIb. Los detalles de las condiciones usadas para producir estos compuestos se indican en los Ejemplos.

Esquema III



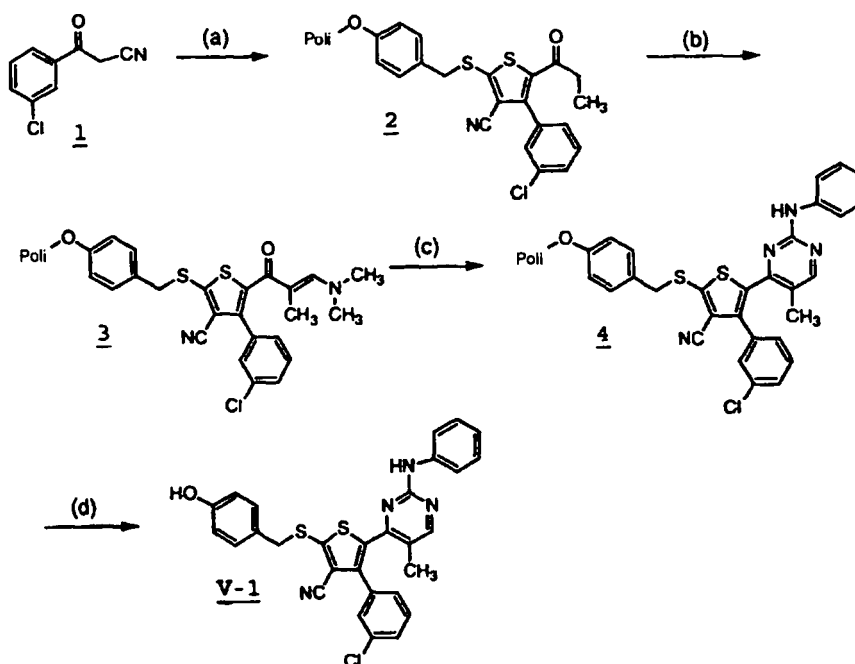
Reactivos y condiciones: (a) DMF-DMA, CH_3CN , reflujo, 18 horas; (b) Arilguanidina, CH_3CN , reflujo, 24 horas.

El Esquema III anterior muestra una ruta sintética general que se usa para preparar los compuestos de fórmula IIb en la que R^3 es metilo, R^4 es un grupo arilo opcionalmente sustituido y R^2 es 4-metiltiazol-2-ilo.

Se trata 1-[4-metil-2-metilsulfanil-5-(4-metiltiazol-2-il)-tiofen-3-il]-etanona (1) (Maybridge Chemicals) con DMF-DMA en acetonitrilo a reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentra a vacío y el residuo se tritura con éter dietílico para proporcionar 2 como un sólido amarillo.

El producto intermedio 2 se combina con una arilguanidina en acetonitrilo y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añade metanol para precipitar el producto. El producto 3 se aísla mediante filtración después de lavados con metanol. Los detalles de las condiciones usadas para producir estos compuestos se indican en los Ejemplos.

Ejemplo IV



Reactivos y condiciones: (a) *i* LiOH, DMF, CS_2 , 0°C, 10 minutos; *ii* 1-bromobutan-2-ona, 0°C, 1 hora; *iii* Resina Br-Wang, 0°C→temperatura ambiente, 12 horas; (b) DMF-DMA, THF, 60°C, 18 horas; (c) N-fenilguanidina, THF, reflujo, 24 horas; (d) TFA, CH_2Cl_2 , agua, temperatura ambiente, 14 horas.

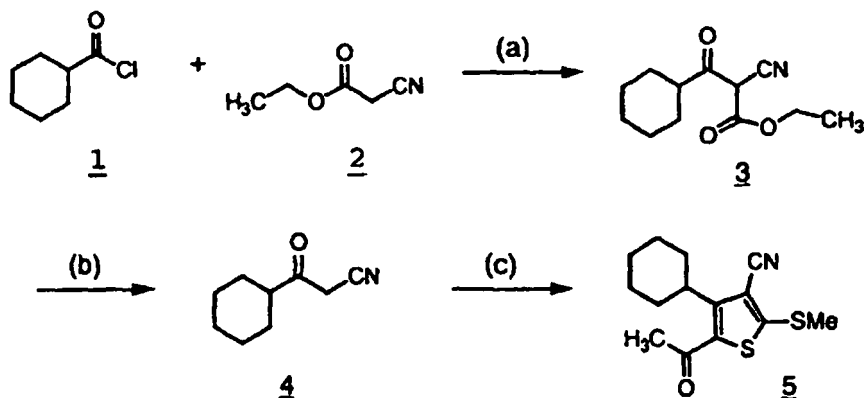
Usando la preparación del compuesto V-1 como un ejemplo, el Esquema IV anterior muestra una ruta sintética general que puede usarse para preparar compuestos de fórmula V de modo paralelo de la siguiente manera. En la etapa (a), se añade CS_2 a una suspensión de 3-clorobenzoilacetoniitrilo (1) y LiOH- H_2O en DMF. La mezcla resultante se trata con 1-bromopentan-2-ona y a continuación se añade a esta mezcla resina de Wang bromada. El disolvente se retira mediante filtración y la resina se enjuaga con disolvente y se seca bajo nitrógeno para proporcionar compuesto unido a resina 2.

En la etapa (b), el compuesto 2 se combina con THF y DMF-DMA y la suspensión resultante se calienta a 60°C durante 18 horas. El disolvente se retira mediante filtración y la resina se lava con disolvente y se seca a continuación bajo nitrógeno para proporcionar compuesto unido a resina 3.

El anillo de pirimidina se forma en la etapa (c) tratando 3 con N-fenilguanidina en THF a reflujo durante 24 horas. El disolvente se retira mediante filtración y la resina se lava varias veces con disolvente. La resina resultante se trata de nuevo con N-fenilguanidina en THF a reflujo durante otras 24 horas. El disolvente se retira de nuevo mediante filtración y la resina se lava varias veces con disolvente y a continuación se seca bajo nitrógeno para proporcionar compuesto unido a resina 4.

El producto V-1 se separa de la resina en la etapa (d) tratando 4 con ácido trifluoroacético en diclorometano y agua durante 3 horas a temperatura ambiente. La resina se filtra y se lava con diclorometano y a continuación se trata con ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se deja asentar durante 14 horas a temperatura ambiente y a continuación se filtra. La resina se lava con diclorometano, el disolvente se concentra y el producto en bruto se purifica mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto V-1. Los detalles de las condiciones usadas para producir estos compuestos se indican en los Ejemplos.

Esquema V



Reactivos y condiciones: (a) *i* cianoacetato de etilo, MgCl_2 , CH_3CN , 0°C , 30 minutos; *ii* cloruro de ciclohexanocarbonilo; (b) DMSO/agua, 120°C , 2 horas, (c) *i* CS_2 , K_2CO_3 , DMF; *ii* cloroacetona; *iii* MeI.

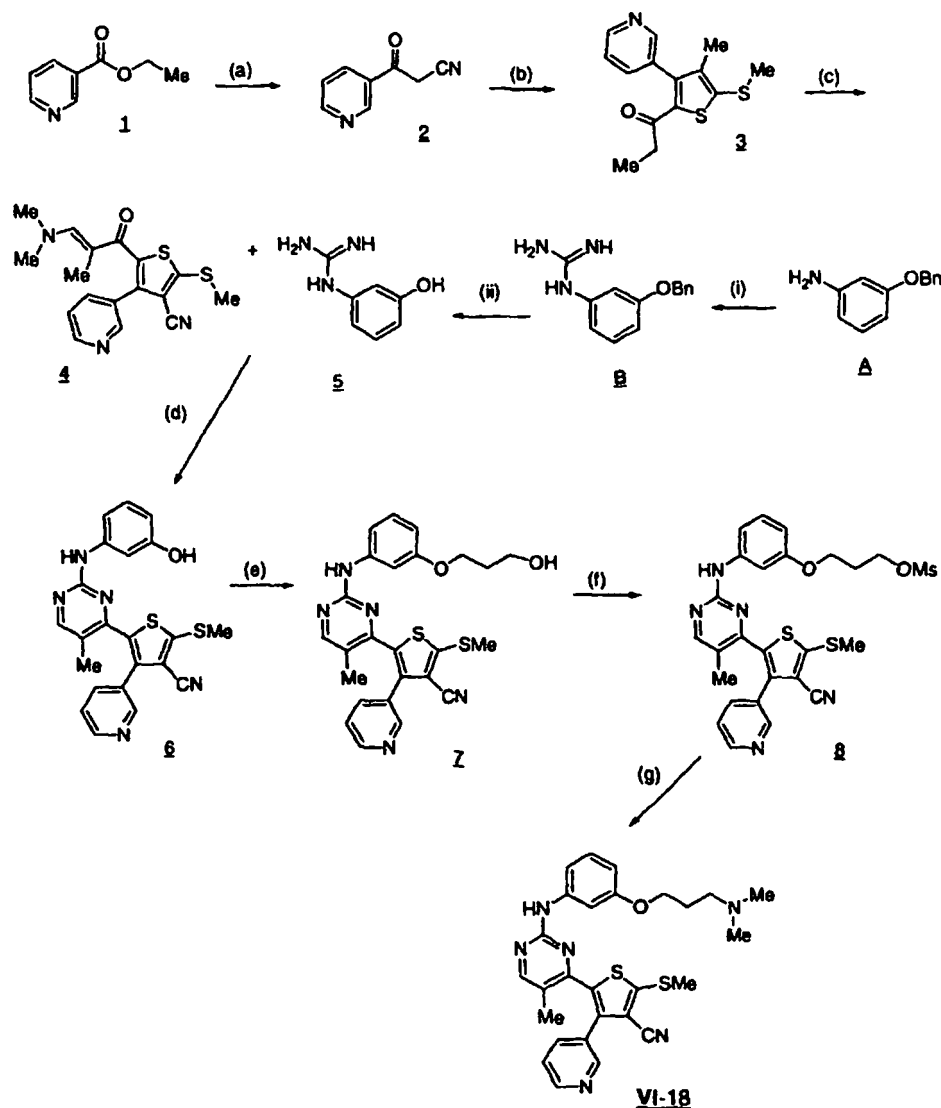
El Esquema V anterior muestra un método para preparar el compuesto intermedio 5 que puede usarse para preparar compuestos de fórmulas IIa, IIIa, IVa, V y VI en las que R^3 es un anillo de ciclohexilo. El compuesto intermedio 5 puede transformarse fácilmente en compuestos de fórmulas IIa, IIIa, IVa, V y VI mediante los métodos mostrados en los Esquemas I-IV anteriores.

En la etapa (a), una solución de cianoacetato de etilo (2) en acetonitrilo se trata con MgCl_2 y Et_3N a 0°C y la suspensión resultante se agita a 0°C durante 30 minutos. Se añade a esta suspensión cloruro de ciclohexanocarbonilo (1) y la mezcla de reacción se agita a 0°C . El tratamiento acuoso proporciona 3. Una solución del compuesto 3 en DMSO/ H_2O se calienta y a continuación el tratamiento acuoso proporciona el compuesto 4.

En la etapa (c), el compuesto 4 puede usarse para preparar el compuesto de tiofeno 5 usando el método descrito en la etapa (a) del Esquema II anterior.

(Esquema página siguiente)

Esquema VI



Reactivos y condiciones: (a) NaH, CH₃CN, tolueno, reflujo; (b) *i* CS₂, K₂CO₃, DMF; *ii* 1-bromobutan-2-ona; *iii* MeI; (c) DMF-DMA, CH₃CN, reflujo, 18 horas; (d) N-(3-hidroxifenil)-guanidina, CH₃CN, reflujo; (e) 3-bromopropan-1-ol, K₂CO₃, DMF; (f) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, temperatura ambiente; (g) Et₃N, dimetilamina, CH₂Cl₂, temperatura ambiente; (i) NH₂CN, HCl/dioxano, reflujo; (ii) H₂, Pd/C.

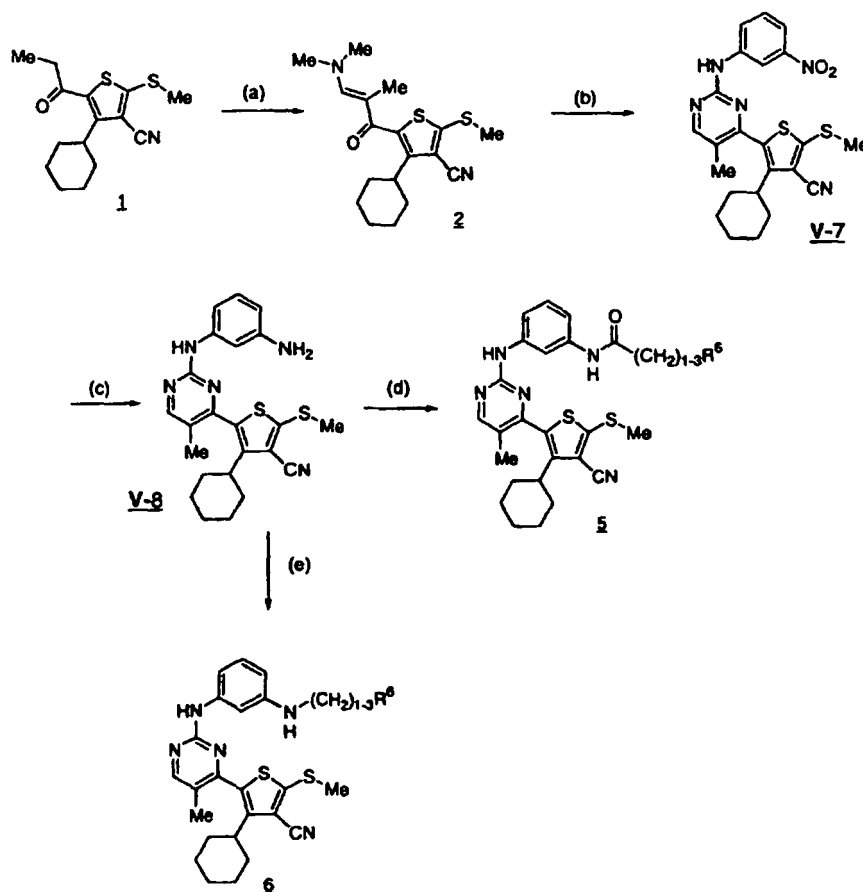
Usando la preparación del compuesto VI-18 como un ejemplo, el Esquema VI anterior muestra un método para preparar compuestos de fórmula VI en la que R³ es piridin-3-ilo y Z es una cadena de alquilideno C₁₋₄ en la que una unidad de metileno de Z se reemplaza por oxígeno.

En la etapa (a), una solución de nicotinato de etilo en tolueno se trata con NaH y la suspensión resultante se calienta a 90°C mientras se añade acetonitrilo. Después de calentar la reacción durante la noche, la mezcla de reacción se deja enfriar y los sólidos resultantes se recogen mediante filtración.

Las etapas (b), (c) y (d) pueden realizarse de una manera substancialmente similar a las descritas en la etapa (a) del Esquema II, la etapa (b) del Esquema IV y la etapa (c) de los Esquemas I y II. El compuesto resultante 6 puede usarse para preparar una variedad de compuestos de fórmula VI usando métodos conocidos en la especialidad. El compuesto VI-18 se preparó, a través de las etapas (e) a (g), a partir del compuesto 6 alquilando el fenol con 3-bromopropanol en la etapa (e). Un experto en la especialidad reconocerá que el grupo fenol del compuesto 6 puede derivarse fácilmente de un número de modos para formar otros compuestos de fórmula V. En la etapa (f), el -OH del propanol se trata con MsCl para formar el mesilato que se desplaza con dimetilamina en la etapa (g) para formar el compuesto VI-18. Un experto en la especialidad reconocerá que pueden utilizarse otros grupos de salida para permitir la derivación adicional del grupo -OH y que este grupo de salida puede desplazarse con una variedad de aminas para formar otros compuestos.

de fórmula VI. Los detalles de las condiciones usadas para preparar los compuestos del Esquema VI se indican en los Ejemplos.

Esquema VII



Reactivos y condiciones: (a) DMF-DMA, tolueno, reflujo; (b) 3-nitrofenilguanidina, DMF; (c) H₂, 10% de Pd/C, metanol; (d) R⁶-Z-COOH, EDC, HOBt, DIPEA, CH₂Cl₂; (e) R⁶-Z-Br, NaOtBu, THF.

El Esquema VII anterior muestra un método general para preparar compuestos de fórmula VI en la que Z es una cadena de alquilideno C₁₋₄ en la que una unidad de metileno de Z se reemplaza por NH o NHCO. El compuesto 1 puede prepararse de acuerdo con los métodos generales descritos anteriormente. El compuesto V-7 puede prepararse mediante las etapas (a) y (b) de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. En la etapa (c), el grupo nitró se hidrogenó en presencia de paladio sobre carbono para formar el aminocompuesto V-8. El compuesto V-8 puede usarse para preparar una variedad de compuestos de fórmula VI. Por ejemplo, el compuesto V-8 puede acoplarse con un ácido carboxílico para formar compuestos amidados 5. Alternativamente, el compuesto V-8 puede alquilarse para formar compuestos 6. Un experto en la especialidad reconocerá que el compuesto V-8 puede tratarse con una variedad de reactivos para formar otros compuestos de fórmula VI.

De acuerdo con otra modalidad, la invención proporciona un método para inhibir la actividad de quinasas JNK, Src o Lck en una muestra biológica. Este método comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I. De acuerdo con una modalidad preferida, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de quinasas JNK, Src o Lck en una muestra biológica, que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula IIa, IIb, V o VI. Una modalidad más preferida se refiere a poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula IIa o VI.

El término “muestra biológica”, según se usa aquí, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad de las quinasas JNK, Src o Lck en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por un experto en la especialidad. Ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de especímenes biológicos y ensayos biológicos.

Los compuestos de fórmula I o las sales de los mismos pueden formularse como composiciones. En una modalidad preferida, la composición es una composición farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la composición comprende una cantidad de compuesto eficaz para inhibir una proteína quinasa, particularmente JNK, Src o Lck, en una muestra biológica o en un paciente. En otra modalidad, los compuestos de esta invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos, que comprenden una cantidad del compuesto eficaz para tratar o prevenir un estado mediado por JNK, Src o Lck y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, pueden formularse para la administración a un paciente.

La cantidad eficaz para inhibir proteína quinasa, por ejemplo JNK, Src o Lck, es una que inhibe mediblemente la actividad de quinasa cuando se compara con la actividad de la enzima en ausencia de un inhibidor. Puede usarse cualquier método para determinar la inhibición.

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

El término “paciente” incluye sujetos humanos y veterinarios.

Portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de alúmina, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humana, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato magnésico, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, copolímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse oralmente, parenteralmente, mediante aerosol de inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o a través de un depósito implantando. El término “parenteral”, según se usa aquí, incluye técnicas de inyección o infusión subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarticulares, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intrahepáticas, intralesionales e intracraneales. Preferiblemente, las composiciones se administran oralmente, intraperitonealmente o intravenosamente.

Formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la especialidad usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico, y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de productos inyectables, como también los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa, o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o mejoradores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse para los propósitos de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, pero no limitada a, cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de tabletas para uso oral, portadores comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato magnésico. Para la administración oral en forma de cápsula, diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, saboreantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen mantequilla de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

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

ES 2 271 322 T3

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches tópicamente transdérmicos.

5 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, un compuesto de polioxipropileno, una cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ésteres cetílicos, cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

15 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la especialidad de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

25 De acuerdo con una modalidad preferida, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administran oralmente.

De acuerdo con otra modalidad, la presente invención se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I. En una modalidad preferida, dicha sal farmacéuticamente aceptable es de un compuesto de fórmula IIa, V o VI, más preferiblemente, dicha sal farmacéuticamente aceptable es de un compuesto preferido de fórmula IIa, V o VI.

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

Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención que, al administrarlo a un receptor, sea capaz de proporcionar, directamente o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo inhibidoramente activo del mismo. Los métodos para preparar sales o ésteres de un compuesto de esta invención son conocidos para un experto en la especialidad. Sales particularmente favorables son las que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado oralmente sea más fácilmente absorbido en la sangre) o que mejoran el aporte del compuesto originario a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con relación a la especie originaria.

45 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, sin limitación, ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato.

50 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales ácidas adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentano-propionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como el oxálico, aunque no son por sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como productos intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

60 Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo magnesio), amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Esta invención también prevé la cuaternización de cualesquiera grupos que contengan nitrógenos básicos de los compuestos descritos aquí. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante tal cuaternización.

65 También debe entenderse que una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la velocidad de excreción, la

combinación de fármacos y el juicio del médico asistente y la gravedad de la enfermedad particular que se trate. La dosificación de compuesto también dependerá de qué compuesto particular esté en la composición.

Los compuestos de esta invención son inhibidores de quinasa JNK, Src o Lck según se determina mediante ensayo enzimático. De acuerdo con esto, estos compuestos son útiles para tratar enfermedades o estados mediados por JNK, Src o Lck.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto, para el uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por JNK, Src o Lck en un paciente. De acuerdo con una modalidad preferida, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, V o VI o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto. Una modalidad más preferida se refiere al uso de un compuesto de fórmula IIa, V o VI o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto más de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto, para usar en la disminución de la gravedad de una enfermedad mediada por JNK, Src o Lck en un paciente. De acuerdo con una modalidad preferida, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, V o VI o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto. Una modalidad más preferida se refiere al uso de un compuesto de fórmula IIa, V o VI o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto.

La actividad de los compuestos de esta invención como inhibidores de quinasas puede ensayarse *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de quinasa o la actividad de ATPasa de enzima activada, por ejemplo JNK, Lck o Src. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a JNK, Lck o Src y puede medirse radioetiquetando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/JNK, inhibidor/Lck o inhibidor/Src y determinando la cantidad de radioetiqueta unida, o efectuando un experimento de competición en el que se incuban nuevos compuestos con JNK, Lck o Src unida a radioligandos conocidos. Puede usarse cualquier tipo de isoforma de JNK, Lck o Src, dependiendo de qué tipo o isoforma de JNK, Lck o Src haya de inhibirse. Los detalles de las condiciones usadas para los ensayos enzimáticos se indican en los Ejemplos posteriormente aquí.

El término “enfermedad o estado mediado por JNK”, según se usa aquí, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en los que se sabe que juega un papel la JNK. Tales estados incluyen, sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, cáncer, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, alergia, reperusión/isquemia en la apoplejía, ataques cardíacos, trastornos angiogénicos, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación de plaquetas inducida por trombina y estados asociados con prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2.

Enfermedades inflamatorias que pueden tratarse o prevenirse mediante los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, alergias y síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Enfermedades autoinmunes que pueden tratarse o prevenirse mediante los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis o enfermedad del injerto contra el huésped.

Trastornos óseos destructivos que pueden tratarse o prevenirse mediante los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple.

Enfermedades proliferativas que pueden tratarse o prevenirse mediante los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple y tumorigénesis mediada por HLTV-1.

Trastornos angiogénicos que pueden tratarse o prevenirse mediante los compuestos de esta invención incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, hemangiomas infantiles. Enfermedades infecciosas que pueden tratarse o prevenirse mediante los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, sepsis, choque séptico y shigelosis.

Enfermedades virales que pueden tratarse o prevenirse mediante los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por HIV y retinitis por CMV.

Enfermedades neurodegenerativas que pueden tratarse o prevenirse mediante los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), epilepsia, convulsiones, enfermedad de Huntington, lesión cerebral traumática, apoplejía isquémica y hemorrá-

gica, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa, incluyendo enfermedad neurodegenerativa conducida por apoptosis, provocada por lesión traumática, hipoxia aguda, isquemia o neurotoxicidad inducida por glutamato.

5 “Enfermedad o estado mediado por JNK” también incluye isquemia/reperfusión en la apoplejía, ataques cardíacos, isquemia de miocardio, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, isquemia hepática, una enfermedad del hígado, fallo cardíaco congestivo, respuestas inmunitarias patológicas tales como la provocada por activación de células T y agregación de plaquetas inducida por trombina.

10 Además, los inhibidores de JNK de la presente invención pueden ser capaces de inhibir la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles. Por lo tanto, otras “enfermedades o estados mediados por JNK” que pueden tratarse mediante los compuestos de esta invención incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor muscular, jaqueca, dolor canceroso, dolor dental y dolor por artritis.

15 Los compuestos de esta invención también son útiles como inhibidores de quinasas de la familia Src, especialmente Src. Para una revisión general de estas quinasas, véanse Thomas y Brugge, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* (1997) 13, 513; Lawrence y Niu, *Pharmacol. Ther.* (1998) 77, 81; Tatosyan y Mizenina, *Biochemistry* (Moscú) (2000) 65, 49. De acuerdo con esto, estos compuestos son útiles para tratar enfermedades o estados mediados por Src.

20 El término “enfermedad o estado mediado por Src”, según se usa aquí, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial que se sabe que ha de verse afectado por la actividad de una o más quinasas de la familia Src. Tales enfermedades o estados incluyen hipercalcemia, restenosis, osteoporosis, osteoartritis, tratamiento sintomático de metástasis óseas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, psoriasis, lupus, enfermedad de injerto contra el huésped, enfermedad de hipersensibilidad mediada por células T, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, trastorno pulmonar obstructivo crónico, dermatitis de contacto, cáncer, enfermedad de Paget, asma, 25 lesión isquémica o por reperfusión, enfermedad alérgica, dermatitis atópica y rinitis alérgica. Enfermedades que están afectadas por la actividad de Src, en particular, incluyen hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, cáncer, tratamiento sintomático de metástasis óseas y enfermedad de Paget.

30 El término “enfermedad o estado mediado por Lck”, según se usa aquí, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial que se sabe que está afectada por la actividad de la quinasa Lck. Tales enfermedades o estados incluyen enfermedades autoinmunes, alergias, artritis reumatoide y leucemia.

35 Una modalidad preferida se refiere a los compuestos de esta invención para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por JNK seleccionada de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, enfermedades neurodegenerativas, alergias, reperfusión/isquemia en la apoplejía, ataques cardíacos, trastornos angiogénicos, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca o agregación de plaquetas inducida por trombina.

40 Otra modalidad preferida se refiere a los compuestos de esta invención para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Src seleccionada de hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis o tratamiento sintomático de metástasis óseas.

Otra modalidad preferida se refiere a los compuestos de esta invención para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Lck seleccionada de enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide y leucemia.

45 Dependiendo del estado mediado por proteína quinasa particular que ha de tratarse o prevenirse, pueden administrarse agentes terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar o prevenir ese estado, junto con los compuestos de esta invención. Por ejemplo, en el tratamiento del cáncer, otros agentes quimioterapéuticos o antiproliferativos pueden combinarse con los compuestos de esta invención para tratar el cáncer. Estos agentes incluyen, 50 sin limitación, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecán, taxol, interferones y derivados del platino.

Otros ejemplos de agentes con los que también pueden combinarse los compuestos de esta invención incluyen, sin limitación, agentes antidiabéticos, incluyendo insulina o análogos de insulina como forma inyectable o de inhalación, 55 glitazonas, inhibidores de alfa-glucosidasa, biguanidas, sensibilizadores frente a la insulina y agentes quimioterapéuticos de sulfonilurea; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, 60 bloqueadores de canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar una enfermedad cardiovascular tales como bloqueadores beta, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de canales del calcio y estatinas; agentes para tratar una enfermedad del hígado tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gammaglobulina.

65 Esos agentes adicionales pueden administrarse separadamente de la composición que contiene compuesto, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una sola forma de dosificación, mezclados junto con el compuesto de esta invención en una sola composición. Si se administran

como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo de uno a otro, normalmente en cinco horas de uno a otro.

La cantidad de ambos, el compuesto y el agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como el descrito anteriormente), que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación simple variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención pueden formularse de modo que pueda administrarse una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de fórmula I.

En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en tales composiciones será menor que la requerida en una monoterapia que utilice solo el agente terapéutico. En tales composiciones, puede administrarse una dosificación de entre 0,01-100 μ g/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

Los compuestos de esta invención, o las composiciones farmacéuticas de los mismos, también pueden incorporarse en composiciones para revestir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, cánulas intraluminales y catéteres. Las cánulas intraluminales vasculares, por ejemplo, se han usado para vencer la restenosis (reestrechamiento de la pared del vaso después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan cánulas intraluminales u otros dispositivos implantables tienen riesgo de formación de coágulos o activación de plaquetas. Estos efectos no deseados pueden evitarse o mitigarse revistiendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de quinasa. Revestimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables revestidos se describen en las Patentes de EE.UU. 6.099.562, 5.886.026 y 5.304.121. Los revestimientos son materiales polímeros típicamente biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, poli(ácido láctico), etileno-acetato de vinilo y mezclas de los mismos. El revestimiento puede además estar cubierto opcionalmente por una capa superior de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada en la composición. Los dispositivos implantables revestidos con un compuesto de esta invención son otra modalidad de la presente invención.

Cada uno de los métodos mencionados anteriormente dirigidos a la inhibición de JNK, Lck o Src o al tratamiento de una enfermedad aliviada por los mismos se lleva a cabo preferiblemente con un compuesto preferido de fórmula I, IIa, V o VI, según se describe anteriormente. Más preferiblemente, cada uno de los métodos mencionados anteriormente se lleva a cabo con un compuesto preferido de fórmula I, IIa, V o VI y lo más preferiblemente con un compuesto de fórmula IIa, V o VI.

Para que la invención descrita aquí pueda entenderse más a fondo, se indican los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que estos Ejemplos tienen solo propósitos ilustrativos y no debe considerarse que limiten de ninguna manera esta invención.

Ejemplos

Según se usa aquí, el término " R_t (min)" se refiere al tiempo de retención de HPLC, en minutos, asociado con el compuesto usando el método de HPLC especificado. A no ser que se indique otra cosa, los métodos de HPLC utilizados para obtener los tiempos de retención presentados son como sigue:

Método A: Columna YMC ODS-AQ, 30 x 100 mm

Gradiente: CH₃CN al 10% → 90%/agua (TFA al 0,2%) durante 5 minutos

Caudal: 1 ml/minuto

Método B: Columna: YMC ODS-Q, 30 x 100 mm

Gradiente: CH₃CN al 10% → 90%/agua (TFA al 0,01%)

Caudal: 1 ml/minuto

Detección: 210, 220, 254, 280 y 300 n.

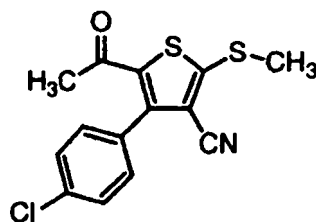
Método C: Columna: Lightning, 2,1 x 50 n.

Gradiente: agua al 100%(TFA al 0,1%) → 100%

CH₃CN (TFA al 0,1%)

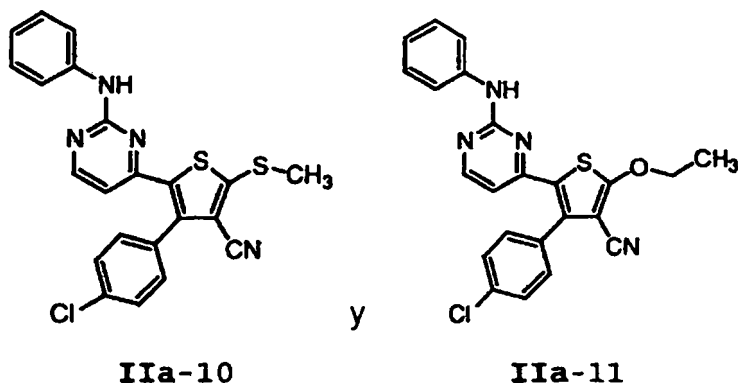
Caudal: 0,8 ml/minuto.

Ejemplo 1



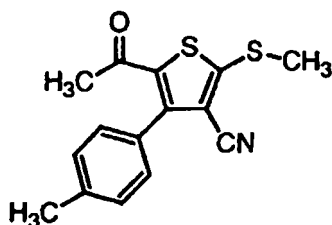
5-Acetil-2-metilsulfanil-4-(4-clorofenil)-tiofeno-3-carbonitrilo: Se añadió 3-(4-clorofenil)-3-oxo-propionitrilo (5 mmol) a una suspensión de K_2CO_3 (3 equivalentes, 15 mmol) en DMF (4,5 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió CS_2 (1,25 equivalentes, 7,25 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos adicionales y a continuación se añadió una solución de 1-cloropropan-2-ona (1,0 equivalentes, 5 mmol) en DMF (5 ml). Después de 1 hora, se añadió gota a gota una solución de MeI (1,1 equivalentes, 5,5 mmol) en DMF (2 ml) y a continuación, después de 30 minutos, la mezcla se vertió sobre agua y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 12-16 horas para proporcionar una suspensión del producto deseado. El producto en bruto se aisló mediante filtración.

Ejemplo 2



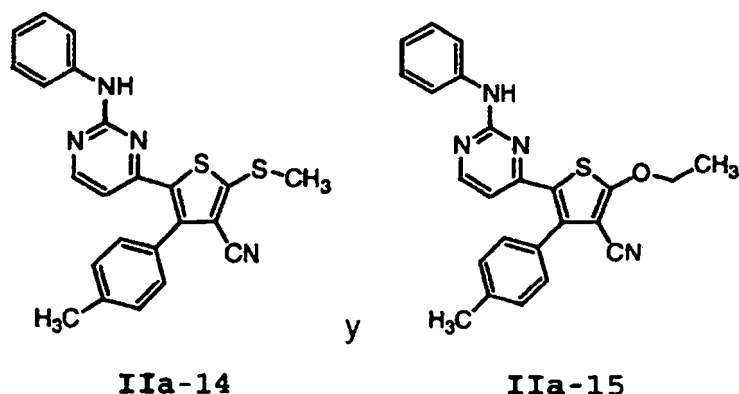
2-Metilsulfanil-5-(2-fenilaminopirimidin-4-il)-4-(4-clorofenil)-tiofeno-3-carbonitrilo (IIa-10) y 2-Etoxi-5-(2-fenilaminopirimidin-4-il)-4-(4-clorofenil)-tiofeno-3-carbonitrilo (IIa-11): El 5-acetil-2-metilsulfanil-4-(4-clorofenil)-tiofeno-3-carbonitrilo en bruto (1 mmol) se combinó con reactivo de Brederick (150 μ l) en TF (10 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12-16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el concentrado en bruto se disolvió en EtOH (10 ml). Se añadieron a la solución etanólica N-fenilguanidina (1,2 equivalentes, 1,2 mmol) y acetato sódico (1 equivalente, 1 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y a continuación el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró y a continuación el residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar los compuestos IIa-10 y IIa-11.

Ejemplo 3



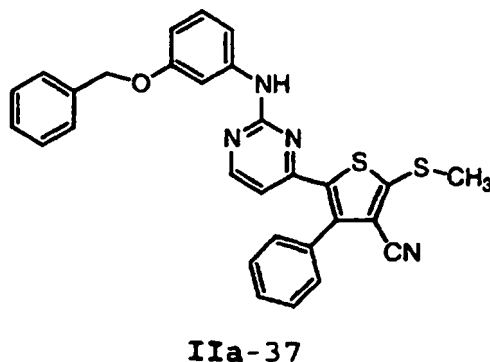
5-Acetil-2-metilsulfanil-4-(4-metilfenil)-tiofeno-3-carbonitrilo: Se añadió 3-(4-metilfenil)-3-oxopropionitrilo (5 mmol) a una suspensión de K_2CO_3 (3 equivalentes, 15 mmol) en DMF (4,5 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió en una porción CS_2 (1,25 equivalentes, 7,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos adicionales. Se añadió una solución de 1-cloropropan-2-ona (1,0 equivalentes, 5 mmol) en DMF (5 ml). Después de 1 hora, se añadió gota a gota una solución de MeI (1,1 equivalentes, 5,5 mmol) en DMF (2 ml). Después de 30 minutos, la mezcla se vertió sobre agua y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 12-16 horas para proporcionar una suspensión del producto deseado. El producto en bruto se aisló mediante filtración.

Ejemplo 4



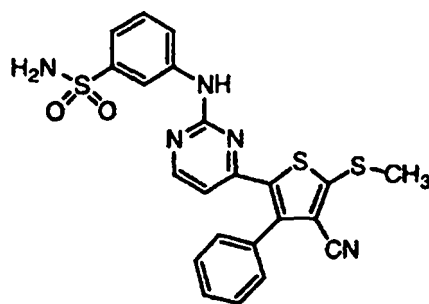
2-Metilsulfanil-5-(2-fenilaminopirimidin-4-il)-4-p-toliltiofeno-3-carbonitrilo (IIa-14) y 2-Etoxi-5-(2-fenilaminopirimidin-4-il)-4-p-toliltiofeno-3-carbonitrilo (IIa-15): El 5-acetil-2-metilsulfanil-4-(4-metil-fenil)-tiofeno-3-carbonitrilo en bruto (1 mmol) se combinó con reactivo de Brederick (150 μ l) en THF (10 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12-16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el concentrado en bruto se disolvió en EtOH (10 ml). Se añadieron a la solución etanólica N-fenilguanidina (1,2 equivalentes, 1,2 mmol) y acetato sódico (1 equivalente, 1 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró y a continuación el residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar los compuestos IIa-14 y IIa-15.

Ejemplo 5



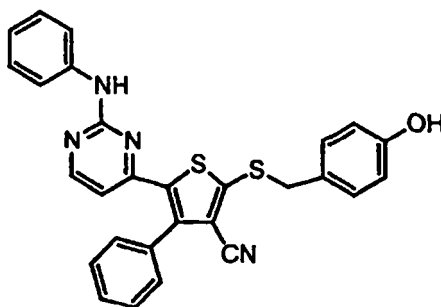
3-Metil-5-metilsulfanil-4-(2-fenilaminopirimidin-4-il)-tiofeno-2-carbonitrilo (IIa-37): Se combinó 4-(3-dimetilaminoacrilil)-3,4-dimetil-5-metilsulfanil-4,5-dihidrotiofeno-2-carbonitrilo (0,2 mmol) con N-fenilguanidina (0,2 mmol) en acetonitrilo (0,25 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (3 ml) y la suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con metanol (2 ml) y a continuación se secó bajo nitrógeno para proporcionar IIa-37. M+H = 507,1, HPLC: R_t = 6,196 minutos, ^1H NMR (500 Mz, DMSO) 9,77(s, 1H), 8,25(d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,69(s, 1H), 7,48(m, 2H), 7,48(m, 4H), 7,41(t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,34(t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,25(d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,67(d, 1H, J = 6,7 Hz), 6,01(d, 1H, J = 5,3 Hz), 5,11(s, 2H), 3,32(s, 3H, CH₃), 2,68(s, 3H, CH₃).

Ejemplo 6

**IIa-38**

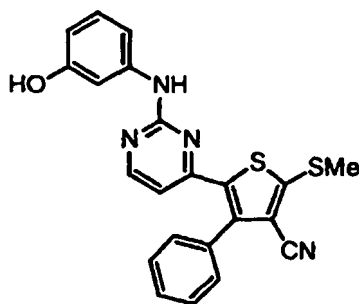
3-[4-(4-Ciano-5-metilsulfanil-3-feniltiofen-2-il)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida (IIa-38): M+H = 480,1, HPLC R_t =5,018 minutos, ^1H NMR (500 Mz, DMSO) 10,12(s, 1H), 8,64(s, 1H), 8,28(d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,69(d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,60-7,58(m, 3H), 7,51(d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,49-7,47(m, 4H), 7,32(s ancho, 1H), 7,00(s ancho, 1H), 6,06(d, 1H, J = 5,3 Hz), 2,90(s, 3H).

Ejemplo 7

**IIa-39**

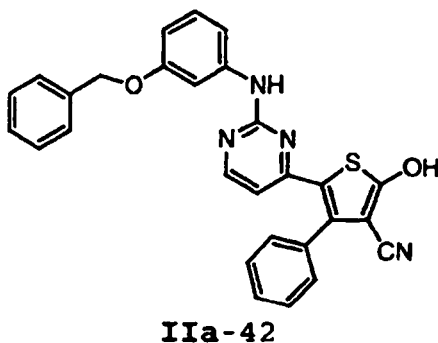
2-(4-Hidroxibencilsulfanil)-4-fenil-5-(2-fenilaminopirimidin-4-il)-tiofeno-3-carbonitrilo (IIa-39): M+H = 493,2, HPLC: R_t =5,812 minutos, ^1H NMR (500 Mz, DMSO) 9,75(s, 1H), 8,24(d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,73(d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,57(m, 3H), 7,44(m, 2H), 7,34(t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,26(d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,01(t, 1H, 7,2 Hz), 6,74(d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,01(d, 1H, J = 5,2 Hz), 4,43(s, 2H).

Ejemplo 8

**IIa-40**

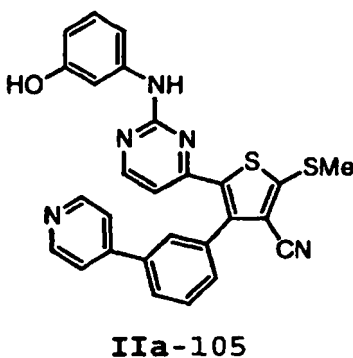
5-[2-(3-Hidroxifenilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-4-feniltiofeno-3-carbonitrilo (IIa-40): M+H = 417,1, HPLC: R_t = 4,682 minutos, ^1H NMR (500 Mz, DMSO) 9,62(s, 1H), 9,26(s, 1H), 8,22(d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,58(m, 3H), 7,48(m, 2H), 7,30(t, 1H, J = 1,9 Hz), 7,16(d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,07(t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,40(dd, 1H, J = 7,9, 2,2 Hz), 5,99(d, 1H, J = 5,2 Hz), 2,84(s, 3H).

Ejemplo 9



5-[2-(3-Benciloxifenilamino)-pirimidin-4-il]-2-hidroxi-4-feniltiofeno-3-carbonitrilo (IIa-42): M+H = 477,2, HPLC: R_t = 4,530 minutos, ¹H NMR (500 Mz, DMSO) 10,13(s, 1H), 7,55(m, 4H), 7,48-7,38(m, 5H), 7,34 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,29(t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,12(d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,79(dd, 1H, J = 8,2, 2,1 Hz), 5,63(d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,18 (s, 2H).

Ejemplo 10



5-[2-(3-Hidroxifenilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-tiofeno-3-carbonitrilo (IIa-105): A 2 ml de DME en un tubo de 10 ml se añadieron I (50 mg, 0,10 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)piridina (25 mg, 0,12 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (11,5 mg, 0,01 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 30 minutos y a continuación se añadieron a la mezcla de reacción 0,3 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la reacción se agitó a 45°C en un tubo sellado durante 6 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se diluyó con 2 ml de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 x 3 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía usando acetato de etilo y hexano (1:1) sobre gel de sílice para proporcionar 23 mg de los compuestos deseados con un rendimiento de 47%. ¹H NMR δ (Acetona-d₆): 8,96(s, 1H), 8,92(d, 2H), 8,20(m, 5H), 7,88(dd, 1H), 7,80(dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,32(d, 1H), 7,22(dd, 1H), 6,56(d, 1H), 6,26(d, 1H), 2,92(s, 3H).

Ejemplo 11

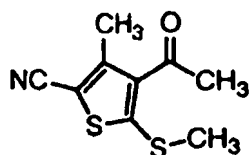
Se han preparado otros compuestos de fórmula IIa mediante métodos substancialmente similares a los descritos en los Ejemplos 1-10 anteriores y los ilustrados en el Esquema I. Los datos de caracterización para estos compuestos se resumen en la Tabla 9 posterior e incluyen datos de LC/MS (observados) y ¹H NMR. “S” indica que se obtenían los datos de ¹H NMR y se encontraba que estaban de acuerdo con la estructura asignada. Los números de compuestos corresponden a los números de compuestos listados en la Tabla 1.

TABLA 9

Datos de Caracterización para Compuestos Seleccionados de Fórmula IIa

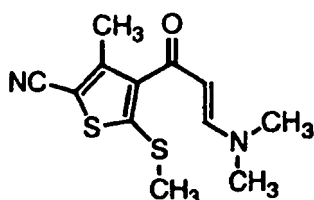
Compuesto N°	M+1 (obs)	R _t	Método	¹ H NMR
IIa-1	368,04	-	-	S
IIa-2	358,01	-	-	S
IIa-3	392,03	-	-	S
IIa-4	338,06	-	-	-
IIa-5	358,01	-	-	S
IIa-6	354,06	-	-	-
IIa-7	451,00	-	-	-
IIa-8	417,00	-	-	-
IIa-9	413,01	-	-	-
IIa-10	-	4,935	B	S
IIa-11	-	4,732	B	S
IIa-12	468,00	4,969	B	S
IIa-13	466,00	4,784	B	S
IIa-14	414,01	4,888	B	S
IIa-15	412,01	4,627	B	S
IIa-16	324,05	-	-	S
IIa-37	507,1	6,193	B	S
IIa-38	479,9	5,018	B	S
IIa-39	493,0	5,812	B	S
IIa-40	447,1	4,682	B	S
IIa-42	477,2	4,530	B	S
IIa-43	481,3	5,10	A	S
IIa-44	586,2	4,18	A	S
IIa-45	513,0	5,82	A	S
IIa-46	407,0	6,28	A	S
IIa-47	479,0	5,51	A	S
IIa-48	403,1	4,42	A	S
IIa-49	476	2,62	A	S
IIa-50	446,08	2,99	A	S

Ejemplo 12



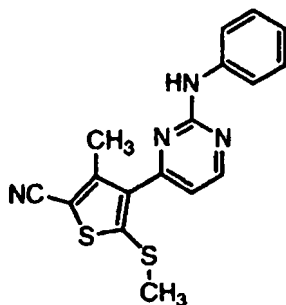
4-Acetil-3-metil-5-metilsulfaniltiofeno-2-carbonitrilo: A una suspensión de 2,4-pentanodiona (20 mmol) y K_2CO_3 (3 equivalentes, 60 mmol) en DMF (10 ml) se añadió CS_2 (1,2 equivalentes, 24 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla se enfrió hasta $0^\circ C$ y a continuación se añadió cloroacetoni-trilo (1,0 equivalentes, 20 mmol) y la reacción se agitó 1 hora y a continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta $0^\circ C$ y se añadió lentamente yoduro de metilo (1,05 equivalentes, 22 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 12 horas, se añadió agua y la suspensión resultante se agitó durante la noche. El producto deseado se aisló mediante filtración después de lavar con agua.

Ejemplo 13



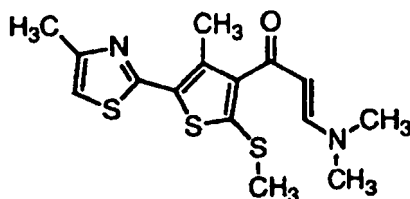
4-(3-Dimetilaminoacriloil)-3-metil-5-metilsulfaniltiofeno-2-carbonitrilo: A una solución de 4-acetil-3-metil-5-metilsulfaniltiofeno-2-carbonitrilo (10 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió DMF-DMA (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico (20 ml). La suspensión se filtró y se lavó con éter para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo.

Ejemplo 14

**IIb-7**

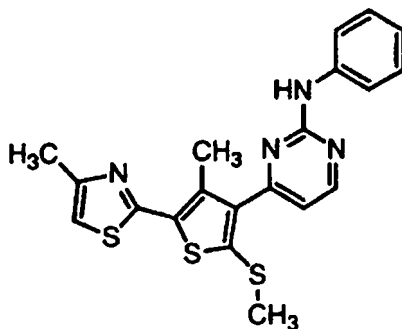
3-Metil-5-metilsulfanil-4-(2-fenilaminopirimidin-4-il)-tiofeno-2-carbonitrilo (IIb-7): A una solución de 4-(3-dimetilaminoacriloil)-3-metil-5-metilsulfaniltiofeno-2-carbonitrilo (0,2 mmol) en acetonitrilo (0,25 ml) se añadió N-fenilguanidina (1 equivalente, 0,2 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se diluyó con metanol (3 ml). La suspensión resultante se filtró y se lavó con metanol para proporcionar IIb-7.

Ejemplo 15



3-Dimetilamino-1-[4-metil-2-metilsulfanil-5-(4-metiltiazol-2-il)-tiofen-3-il]-propenona: A una solución de 1-[4-metil-2-metilsulfanil-5-(4-metiltiazol-2-il)-tiofen-3-il]-etanona (10 mmol, Maybridge Chemicals) en acetonitrilo (5 ml) se añadió DMF-DMA (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico (20 ml). La suspensión se filtró y se lavó con éter para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo.

Ejemplo 16

**IIb-1**

{4-[4-Metil-2-metilsulfanil-5-(4-metiltiazol-2-il)-tiofen-3-il]-pirimidin-2-il}-fenilamina (IIb-1): A una solución de 3-dimetilamino-1-[4-metil-2-metilsulfanil-5-(4-metiltiazol-2-il)-tiofen-3-il]-propenona (0,2 mmol) en acetonitrilo (0,25 ml) se añadió N-fenilguanidina (1 equivalentes, 0,2 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se diluyó con metanol (3 ml). La suspensión resultante se filtró y se lavó con metanol para proporcionar IIb-1.

Ejemplo 17

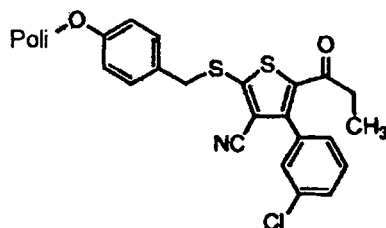
Se han preparado otros compuestos de fórmula IIb mediante métodos substancialmente similares a los descritos en los Ejemplos 12-16 anteriores y los ilustrados en los Esquemas II y III. Los datos de caracterización para estos compuestos se resumen en la Tabla 10 posterior e incluyen datos de LC/MS (observados). Los números de compuestos corresponden a los números de compuestos listados en la Tabla 2.

TABLA 10

Datos de Caracterización para Compuestos Seleccionados de Fórmula IIb

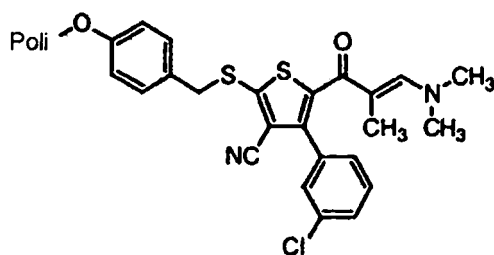
Compuesto N°	M+1 (obs)	Compuesto N°	M+1 (obs)
IIb-1	410,9	IIb-7	339,1
IIb-2	428,9	IIb-8	357,2
IIb-3	445,9	IIb-9	374,1
IIb-4	444,9	IIb-10	373,1
IIb-5	440,9	IIb-11	369,2
IIb-6	516,9	IIb-12	445,1

Ejemplo 18



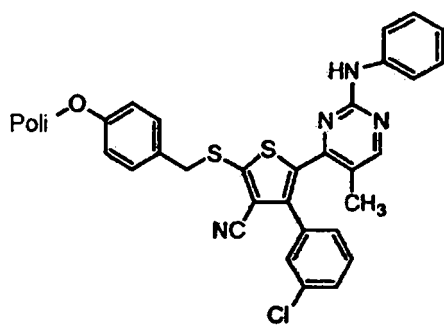
4-(3-Clorofenil)-2-(4-resin-oxibencilsulfanil)-5-propioniltiofeno-3-carbonitrilo unido a resina: A una solución en agitación de 3-clorobenzoilacetonitrilo (Maybridge, 1 equivalente, 15 mmol) y LiOH-H₂O (3 equivalentes, 45 mmol) en DMF (30 ml) se añadió CS₂ (1,2 equivalentes, 18 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a 0°C. Se añadió a la mezcla 1-bromo-2-butanona (1,0 equivalentes, 15 mmol) a 0-5°C y se agitó durante una hora. Se añadió a continuación a 0-5°C resina de Wang bromada (Novabiochem, 3 g, 3,9 mmol, 1,3 mmol/g de carga) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró mediante filtración y la resina se enjuagó con DMF (30 ml, 3 veces), THF (30 ml, 3 veces), agua (30 ml, 3 veces), DMF (30 ml, 3 veces), DCM (30 ml, 3 veces) y éter dietílico (30 ml, 3 veces) y a continuación se secó bajo nitrógeno para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 19



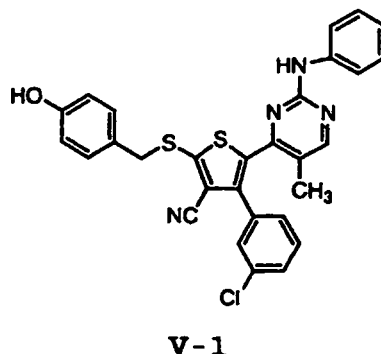
4-(3-Clorofenil)-5-(3-dimetilamino-2-metilacrilóil)-2-(4-hidroxibencilsulfanil)-tiofeno-3-carbonitrilo unido a resina: El compuesto unido a resina anterior formado en el Ejemplo 18 anterior se suspendió en THF seco (20 ml) y se trató con DMF-DMA (2 ml) y a continuación la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 18 horas. El disolvente se retiró mediante filtración y la resina se enjuagó con THF (30 ml x 5), DCM (30 ml x 3) y éter dietílico (30 ml x 3) y a continuación se secó bajo nitrógeno para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 20



4-(3-Clorofenil)-2-(4-hidroxibencilsulfanil unido a resina)-5-(5-metil-2-fenilaminopirimidin-4-il)-tiofeno-3-carbonitrilo: El compuesto unido a resina formado en el Ejemplo 19 anterior (1 g) y N-fenilguanidina (4 mmol) se combinaron en THF seco (10 ml). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 24 horas y a continuación el disolvente se retiró mediante filtración y la resina se enjuagó con THF (30 ml x 5), DMF (30 ml x 3), DCM (30 ml x 3) y éter dietílico (30 ml x 3) y a continuación se secó bajo nitrógeno. La resina se trató una vez más con N-fenilguanidina (4 mmol) en THF seco (10 ml) durante 24 horas. El disolvente se retiró de nuevo mediante filtración y la resina se enjuagó con THF (30 ml x 5), DMF (30 ml x 3), DCM (30 ml x 3) y éter dietílico (30 ml x 3) y a continuación se secó bajo nitrógeno para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 21



4-(3-Chlorofenil)-2-(4-hidroxi-bencilsulfanil)-5-(5-metil- 2-fenilaminopirimidin-4-il)-tiofeno-3-carbonitrilo (V-1):
 El compuesto unido a resina formado en el Ejemplo 20 anterior (100 mg, 0,1 mmol) se suspendió en DCM (1 ml) y se trató con TFA (1 ml) y una gota de agua durante 3 horas. La resina se filtró y se lavó con DCM (2 ml x 3). La resina se trató a continuación con TFA al 50% en DCM-agua (1 ml: 1 ml: 0,02 ml). La mezcla se apartó durante 14 horas y a continuación se filtró. El residuo se lavó con diclorometano (2 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se concentraron y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa [columna YMC ODS-AQ, gradiente 10% → 90% de B (disolvente A: TFA al 0,01% en agua; disolvente B: TFA al 0,01% en CH₃CN) durante 6,5 minutos a 1 ml/min] para proporcionar el compuesto V-1 (10 mg). [M+H] = 541,1.

Ejemplo 22

Se han preparado otros compuestos de fórmula V mediante métodos substancialmente similares a los descritos en los Ejemplos 18-21 anteriores y los ilustrados en el Esquema IV. Los datos de caracterización para estos compuestos se resumen en la Tabla 11 posteriormente e incluyen datos de HPLC, LC/MS (observados) y ¹H NMR.

Los datos de ¹H NMR se resumen en la Tabla 11 posterior en la que “S” indica que los datos de ¹H NMR están disponibles y se encontraba que estaban de acuerdo con la estructura.

Los números de compuestos corresponden a los números de compuestos listados en la Tabla 7.

(Tabla pasa a página siguiente)

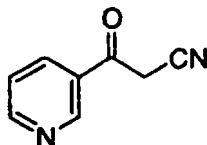
ES 2 271 322 T3

TABLA 11

Datos de Caracterización para Compuestos Seleccionados de Fórmula V

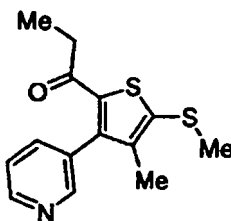
Compuesto N°	M+1 (obs)	R _t (min)	Método	¹ H NMR
V-4	521,2	6,063	B	S
V-5	494,1	5,114	B	S
V-6	431,1	4,97	B	S
V-7	460,1	5,930	B	S
V-8	430,1	3,987	B	-
V-9	489,1	4,711	C	S
V-10	499,0	4,024	C	S
V-11	541,1	-	-	-
V-13	445,1	5,197	B	-
V-14	430,1	4,115	B	-
V-15	522,2	6,75	B	S
V-16	416,1	3,67	A	S
V-17	446,1	3,69	A	S
V-18	476,1	3,73	A	S
V-19	494,0	4,18	A	S
V-20	547,2	2,51	A	S
V-21	474,1	3,74	A	S
V-22	451,0	3,44	A	S
V-23	430,1	3,61	A	S
V-24	432,1	5,47	B	S
V-25	406,1	4,893	B	-
V-26	421,1	4,749	B	S
V-27	511,0	6,608	B	S
V-28	450,0	5,923	B	-

Ejemplo 23



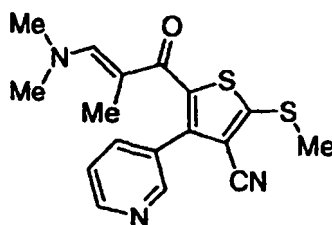
3-Oxo-3-piridin-3-il-propionitrilo: A una solución de nicotinato de etilo (30,24 g, 0,20 moles) en tolueno (anhidro, 200 ml) se añadió NaH (18,64 g, 0,47 mol, 60% en aceite mineral). La suspensión resultante se calentó a 90°C y se añadió acetonitrilo (anhidro, 24,74 ml, 0,47 mol) a esta solución a través de una jeringa bajo nitrógeno y la reacción se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el material sólido resultante se recogió mediante filtración. El producto en bruto se secó a vacío y se usó directamente en la siguiente etapa. Con propósitos analíticos, el sólido se disolvió en agua. El pH se ajustó hasta 5 mediante HCl acuoso y la solución se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a vacío para proporcionar una muestra del producto para caracterización. ¹H NMR(CDCl₃): δ 9,2(s, 1H), 8,8(d, 1H), 8,2(d, 1H), 7,5(dd, 1H), 4,1(s, 2H).

Ejemplo 24



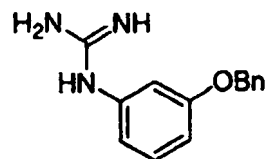
1-(4-Metil-5-metilsulfanil-3-piridin-3-il-tiofen-2-il)-propan-1-ona: A una solución de 3-oxo-3-piridin-3-ilpropionitrilo (11,9 mmol) en DMF (100 ml) se añadió CS₂ (0,90 ml, 15,0 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 45 minutos bajo nitrógeno y a continuación se añadió 1-bromobutan-2-ona (1,79 g, 11,8 mmol) a través de una jeringa a 0°C. La reacción se agitó durante otros 30 minutos y a continuación se añadió yoduro de metilo (1,69 g, 11,8 mmol) a través de una jeringa a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos y a continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (300 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y a continuación se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, hexanos:acetato de etilo 3:1) proporcionaba 1,05 g de producto deseado. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,8(d, 1H), 8,6(s, 1H), 7,8(d, 1H), 7,5(dd, 1H), 2,8(s, 3H), 2,3(q, 2H), 1,0(t, 3H).

Ejemplo 25



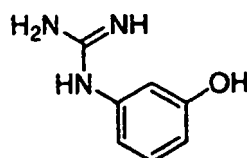
5-(3-Dimetilamino-2-metilacrilil)-2-metilsulfanil-4-piridin-3-il-tiofeno-3-carbonitrilo: Una solución de 1-(4-metil-5-metilsulfanil-3-piridin-3-iltiofen-2-il)-propan-1-ona (1,0g, 3,48 mmol) en DMF-DMA (10 ml) en un tubo sellado de 50 ml se agitó a 90°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el dimetilacetal de dimetilformamida en exceso se retiró a vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo, proporcionaba 964 mg (81%) de producto deseado. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,6(m, 2H), 7,7(d, 1H), 7,3(d, 1H), 6,7(s, 1H), 2,8(s, 6H), 2,7(s, 3H), 1,9(s, 3H).

Ejemplo 26



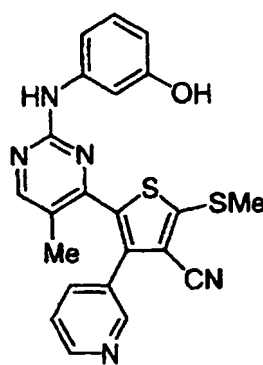
N-(3-Benciloxifenil)guanidina: A una suspensión de 3-benciloxifenilamina (20,0 g, 100,35 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se añadió cianamida (7,39 g, 175,95 mmol) seguido por HCl 4M en 1,4-dioxano (44 ml, 176,00 mmol). La suspensión resultante se calentó a 80°C durante la noche y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió NaOH 6M (35 ml, 210,00 mmol). El volumen de la solución se redujo hasta 50 ml a vacío y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El producto sólido se secó bajo vacío durante la noche para proporcionar 23,8 g con un rendimiento de 98,4%. ¹H NMR (MeOH-d₄) δ 6,4-7,5 (m, 9H), 5,1 (s, 2H).

Ejemplo 27



N-(3-Hidroxifenil)-guanidina (5): A una solución de *N*-(3-benciloxifenil)guanidina (5,0 g, 20,6 mmol) en EtOH (150 ml) se añadió paladio sobre carbono (10%, húmedo, agua al 50%, 0,5 g). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró a través de un bloque de celita y el filtrado se concentró a vacío con tolueno azeotropizando para proporcionar el material deseado (2,83g, 91%). ¹H NMR (MeOH-d₄) δ 6,4-7 (m, 4H).

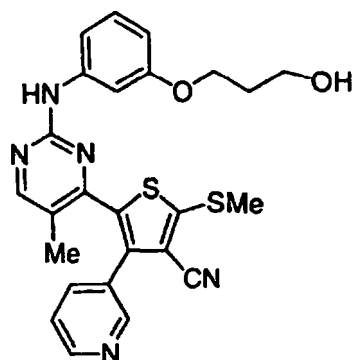
Ejemplo 28



V-24

5-[5-(3-Hidroxifenilamino)-2-metilfenil]-2-metilsulfanil-4-piridin-3-il-tiofeno-3-carbonitrilo (V-24): A una solución de 5-(3-dimetilamino-2-metilacrilil)-2-metilsulfanil-4-piridin-3-il-tiofeno-3-carbonitrilo (45 mg, 0,13 mmol) en CH₃CN (anhidro, 2 ml) se añadió *N*-(3-hidroxifenil)guanidina (38 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó a 90°C en un tubo sellado durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se retiró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, hexanos:acetato de etilo 2:1) para proporcionar el compuesto V-24 (51 mg, 75%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,6(d, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5-7,1 (m, 8H), 7,0 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 5,1 (s, 2H), 2,6 (s, 3H), 1,5 (s, 3H).

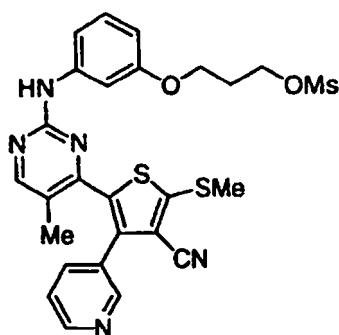
Ejemplo 29



VI-29

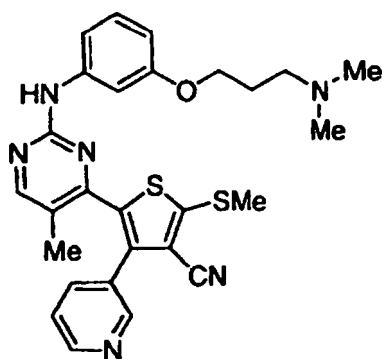
5-[5-[3-(3-Hidroxipropoxi)-fenilamino]-2-metilfenil]-2-metilsulfanil-4-piridin-3-il-tiofeno-3-carbonitrilo (VI-29): A una solución de 5-[5-(3-hidroxifenilamino)-2-metilfenil]-2-metilsulfanil-4-piridin-3-il-tiofeno-3-carbonitrilo (330 mg, 0,77 mmol) en DMF (anhidro, 5 ml) se añadió 3-bromopropan-1-ol (214 ml, 1,54 mmol). La reacción se agitó a 70°C en presencia de K₂CO₃ en exceso durante la noche y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se sometió a reparto entre agua y DCM. La mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía (MeOH al 2%-DCM) proporcionaba el producto deseado (370 mg, 99%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,6(d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,3-7,2 (m, 3H), 7,0 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 4,1 (t, 2H), 3,9 (t, 2H), 2,7 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,5 (s, 3H).

Ejemplo 30



Éster 3-[3-[3-(4-ciano-5-metilsulfanil-3-piridin-3-il-tiofen-2-il)-4-metil-fenilamino]fenoxil]propílico de ácido metanosulfónico: A una solución de 5-[5-[3-(3-hidroxipropoxi)fenilamino]-2-metil-fenil]-2-metilsulfanil-4-piridin-3-il-tiofeno-3-carbonitrilo (370 mg, 0,76 mmol) en DCM (10 ml) se añadió Et₃N (155 mg, 0,15 mmol) seguido por MsCl (130 mg, 1,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo nitrógeno y a continuación se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con DMC (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se obtuvo el producto deseado (391 mg, 91%) y se confirmaba mediante LC/MS (Calculado: 565,12; observado: 565,1+1, ES+).

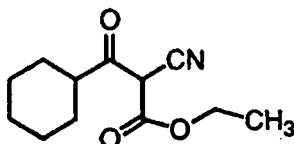
Ejemplo 31



VI-18

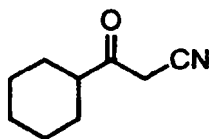
5-*[3-(3-Dimetilaminopropoxi)-fenilamino]-2-metilfenil]-2-metilsulfanil-4-piridin-3-iltiofeno-3-carbonitrilo* (VI-18): A una solución de éster 3-{3-[3-(4-ciano-5-metilsulfanil-3-piridin-3-il-tiofen-2-il)-4-metilfenilamino]-fenoxil}-propílico de ácido metanosulfónico (20 mg, 0,035 mmol) en DCM (1 ml) se añadió dimetilamina en exceso y trietilamina en exceso. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se añadió agua (2 ml) y el producto se extrajo con DCM (3 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el producto en bruto como un aceite. La purificación mediante cromatografía (MeOH al 2%-CH₂Cl₂) proporcionaba el producto deseado (17 mg, 95%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,6(d, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4 -7,0 (m, 4H), 7,0(d, 1H), 6,5 (d, 1H), 4,1 (t, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,7 (s, 3H), 2,6 (s, 6H), 2,1 (m, 2H), 1,6 (s, 3H).

10 Ejemplo 32



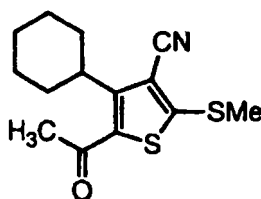
20 *Éster etílico de ácido 2-ciano-3-ciclohexil-3-oxo-propiónico*: A una solución de cianoacetato de etilo en acetoni-trilo se añadieron MgCl₂ y Et₃N a 0°C. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, a continuación se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se sometió a reparto entre HCl 1N y éter, la fase orgánica se secó con MgSO₄ y a continuación se concentró bajo presión reducida.

25 Ejemplo 33



30 *3-Ciclohexil-3-oxopropionitrilo*: Una solución de éster etílico de ácido 2-ciano-3-ciclohexil-3-oxopropiónico en DMSO:agua (10:1) se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se sometió a reparto entre éter y HCl 1N, la fase orgánica se secó con MgSO₄ y el disolvente se retiró bajo presión reducida.

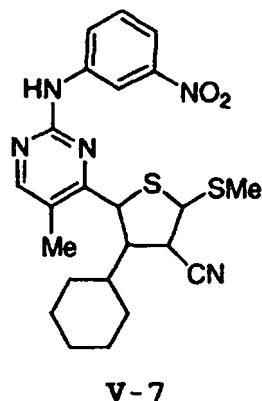
35 Ejemplo 34



45 *5-Acetil-4-ciclohexil-2-metilsulfaniltiofeno-3-carbonitrilo*: A una solución de 3-ciclohexil-3-oxopropionitrilo en DMF:CS₂ (1:1) se añadió K₂CO₃ a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió cloroacetona (1 equivalente) a la mezcla de reacción resultante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió a continuación yodometano y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a reparto entre acetato de etilo y salmuera, la fase orgánica se secó con MgSO₄ y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

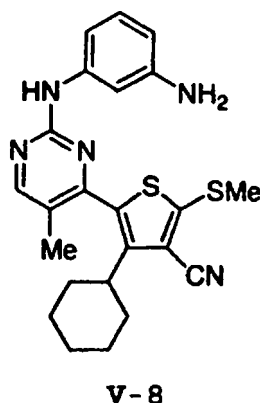
65

Ejemplo 35



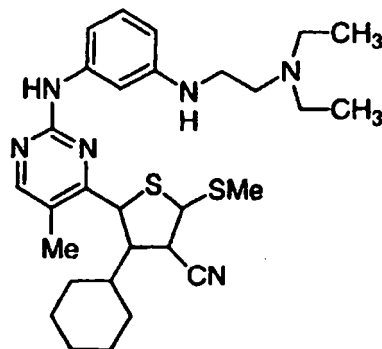
5-[2-(3-Nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il]-4-ciclohexil-2-metilsulfaniltiofeno-3-carbonitrilo (V-7): A una solución de 4-ciclohexil-5-(3-dimetilamino-2-metilacrililoil)-2-metilsulfaniltiofeno-3-carbonitrilo (0,5 g, 1,7 mmol) en tolueno (3ml) se añadió DMF-DMA y la reacción se calentó a 90°C durante la noche dando como resultado la conversión en producto según se determina mediante TLC (EtOAc al 40%:hexanos). El producto en bruto se combinó con DMF (10 ml) y 3-nitrofenilguanidina (0,5 g, 2,78 mmol) en un tubo sellado y se calentó a 120°C durante la noche dando como resultado la conversión en producto según se determina mediante TLC (EtOAc al 40%:hexanos). La reacción se sometió a reparto entre EtOAc y agua, las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y a continuación se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 10%:hexanos) para proporcionar 0,334 g (3,05 μ mol) de V-7 con un rendimiento de 42% durante 2 etapas. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,0-2,0 (m, 10H), 2,1 (s, 3H), 2,6(s, 3H), 7,4(m, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,7 (s, 1H).

Ejemplo 36



5-[2-(3-Aminofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il]-4-ciclohexil-2-metilsulfaniltiofeno-3-carbonitrilo (V-8): Una suspensión de 5-[2-(3-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il]-4-ciclohexil-2-metilsulfaniltiofeno-3-carbonitrilo (0,187 g, 402 μ mol) y paladio al 10% sobre carbono en metanol se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche dando como resultado la conversión completa en producto según se determina mediante TLC (EtOAc al 40%:hexanos). La reacción se filtró a través de celita y se concentró a vacío para proporcionar la amina deseada V-8 (0,186 g, 426 μ mol) con rendimiento cuantitativo. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,0-1,1(m, 10H), 2,1 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 6,2 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,9-7,0 (m, 3H), 8,2 (s, 1H).

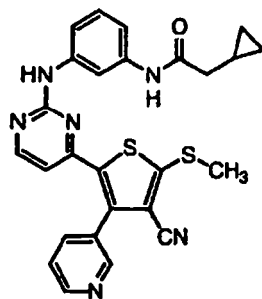
Ejemplo 37



VI-26

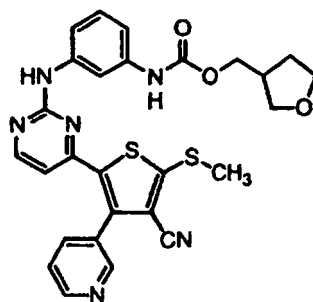
4-Ciclohexil-5-{2-[3-(2-diethylaminoetilamino)-fenilamino]-5-metilpirimidin-4-il}2-metilsulfaniltiofeno-3-carbonitrilo (VI-26): A una solución de 5-[2-(3-aminofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il]-4-ciclohexil-2-metilsulfaniltiofeno-3-carbonitrilo (20 mg, 45,91 micromoles) y N,N-diethyl-2-aminobromoetano-HBr (12 mg, 45,91 micromoles) en THF se añadió t-butoxido sódico (9 mg, 91,82 micromoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicaba la conversión en producto (MeOH al 10%:CH₂Cl₂). La reacción se sometió a reparto entre EtOAc y agua, las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y a continuación se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, MeOH al 5%:CH₂Cl₂) para proporcionar VI-26 con un rendimiento de 33%. δ 0,95 (bs, 6H), 1,0-1,8 (m, 10H), 2,0 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,75 (bs, 2H), 3,4 (s, 1H), 3,6 (bs, 2H), 4,0 (bs, 2H), 5,2 (s, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 8,1 (s, 1H).

Ejemplo 38



VI-138

3-Ciano-4-(3-piridil)-5-[2-(3-N-ciclopropilacetamido)-aminofenilamino]-pirimidin-4-il-2-tiomiltiofeno (VI-138): Se pusieron juntos en un pequeño vial: 5-[2-(3-aminofenilamino)-pirimidin-4-il]-3-ciano-4-(3-piridil)-2-metiltiofeno (25 mg; 60 μ mol), ácido ciclopropilacético (25 mg; 240 μ mol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida [EDCI] (25 mg; 130 μ mol) y una cantidad catalítica (10% p/p) de N-hidroxibenzotriazol [HOBT]. Se añadió al vial 1 mililitro de una solución 2,5 mM de diisopropiletilamina en DMF seca y la solución resultante se agitó 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante HPLC en fase inversa y se determinó que era completa. La retirada del disolvente a través de alto vacío y la purificación subsiguiente a través de HPLC en fase inversa preparativa sobre sílice C18 con un gradiente de agua/acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% proporcionaban 8 miligramos del compuesto del título como un polvo amarillo medio; un rendimiento de 25,8%. ¹H NMR en metanol-d₄: δ 0,25 (mult; 2H), 0,6 (mult; 2H), 1,15 (mult; 1H), 2,3 (d; 2H), 2,85 (s; 3H), 6,4 (d; 1H), 7,15 (mult; 1H), 7,21 (mult; 2H), 7,85 (mult; 1H), 8,25 (d; 1H), 8,35 (d; 1H), 8,75 (mult; 1H), 8,82 (mult; 1H). m/e (ES⁺) 499,0.



VI-143

3-Ciano-4-(3-piridil)-5-[2-(3-tetrahidrofuran-3-metilenoxycarbamoil)aminofenilamino]-pirimidin-4-il-2-tiometiltiofeno (VI-143): 5-[2-(3-Aminofenilamino)-pirimidin-4-il]-3-ciano-4-(3-piridil)-2-tiometiltiofeno (50 mg, 120 μ M) se suspendió/disolvió en 2,0 ml de una solución 0,25 M de diisopropiletilamina en p-dioxano. Se añadieron a esta suspensión/solución 200 μ l (120 μ M) de una solución 0,55 M de cloroformiato de 2-hidroximetiltetrahidrofurano en p-dioxano seco (El cloroformiato se elaboró previamente de acuerdo con un procedimiento de la literatura y se utilizó como una solución de reserva). La solución resultante se agitó a $\sim 35^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas. Se determinó que la reacción era completa mediante HPLC analítica en fase inversa. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DMSO. Este material en bruto se purificó a través de HPLC preparativa en fase inversa sobre sílice C18 utilizando un gradiente de agua/acetonitrilo que contenía TFA al 0,1%. Esto daba como resultado 10 mg del compuesto del título como un polvo amorfo amarillo, con un rendimiento de 15,2%. ^1H NMR en metanol d_4 : δ 1,75 (mult, 1H), 2,15 (mult; 1H), 2,85 (s; 3H), 3,65 (mult; 1H), 3,76 (mult; 1H), 3,86 (mult; 2H), 4,07 (mult; 1H), 4,16 (mult; 1H), 6,4 (d; 1H), 7,15 (mult; 1H), 7,21 (mult; 2H), 7,85 (mult; 1H), 8,25 (d; 1H), 8,35 (d; 1H), 8,75 (mult; 1H), 8,82 (mult; 1H). m/e (ES+) 545.

Ejemplo 40

Se han preparado otros compuestos de fórmula VI mediante métodos substancialmente similares a los descritos en los Ejemplos 22-39 anteriores y los ilustrados en los Esquemas I-VII. Los datos de caracterización para estos compuestos se resumen en la Tabla 12 posteriormente e incluyen datos de ^1H NMR y HPLC.

Los datos de ^1H NMR se resumen en la Tabla 12 posterior en la que “S” indica que los datos de ^1H NMR estaban disponibles y se encontraba que estaban de acuerdo con la estructura. Los números de compuestos corresponden a los números de compuestos listados en la Tabla 8.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 12

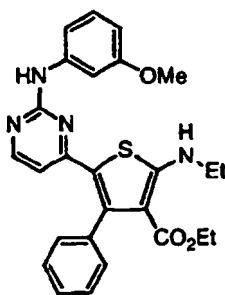
Datos de Caracterización para Compuestos Seleccionados de Fórmula VI

Compuesto N°	M+1	R _f	Método	¹ H NMR
VI-1	538,16	3,18	A	S
VI-2	538,17	3,28	A	S
VI-3	524,14	3,15	A	S
VI-4	564,2	3,23	A	S
VI-5	578,21	3,23	A	S
VI-6	564,20	3,24	A	S
VI-7	593,20	2,90	A	S
VI-8	564,18	3,22	A	S
VI-9	577,21	2,98	A	S
VI-10	549,17	2,76	A	S
VI-11	640,19	2,703	A	S
VI-12	534,18	3,35	A	S
VI-13	531,15	3,28	A	S
VI-14	545,13	3,36	A	S
VI-15	551,15	3,25	A	S
VI-16	566,13	3,35	A	S
VI-17	552,11	3,43	A	S
VI-18	517,2	4,81	B	S
VI-19	547,2	4,57	B	S
VI-20	547,2	2,51	A	S
VI-21	533,2	2,36	A	S
VI-22	573,2	2,40	A	S
VI-23	587,2	4,64	B	S
VI-24	573,2	2,47	A	S
VI-25	602,2	4,78	B	S
VI-26	535,21	2,62	A	S
VI-27	575,20	3,23	A	S
VI-28	549,16	3,13	A	S

Ejemplo 41

Éster etílico de ácido 2-etilamino-4-fenil-5-propioniltiofeno-3-carboxílico: A una solución en agitación de benzoilacetato de etilo (30 mmol) y K_2CO_3 (1,2 equivalentes, 36 mmol) en DMF (30 ml) se añadió tioisocianato de etilo (1,0 equivalentes, 30 mmol) y se agitó durante 16 horas. La cloroacetona (1,0 equivalentes, 30 mmol) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió agua (150 ml) a la mezcla a temperatura ambiente con agitación vigorosa. El sólido se recogió y se lavó con agua (30 ml) y hexano (50 ml). El sólido se secó bajo presión de nitrógeno.

Ejemplo 42

**IIa-90**

Éster etílico de ácido 2-etilamino-5-[2-(3-metoxifenilamino)-pirimidin-4-il]-4-feniltiofeno-3-carboxílico (IIa-90): Este compuesto se preparó a partir de éster etílico de ácido 2-etilamino-4-fenil-5-propioniltiofeno-3-carboxílico usando esencialmente los mismos métodos generales que se describen anteriormente. MS cal: 474,17, obs [M+H]⁺ = 475,1; ¹H NMR (DMSO) 9,44(s, 1H), 8,37(t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,93(d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,63(s, 1H), 7,45(m, 3H), 7,24(m, 3H), 7,17(t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,53(dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 5,54(d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,80(s, 3H), 3,80(q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,40(quintuplete, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32(t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,67(t, J = 7,1 Hz, 3H).

Los siguientes ejemplos demuestran cómo pueden probarse los compuestos de esta invención como inhibidores de quinasas c-Jun N-terminal, Src y Lck.

Ejemplo 43

Clonación, Expresión y Purificación de Proteína de JNK3

Una búsqueda BLAST de la base de datos de EST que usa cDNA de JNK3 α 1 como un interrogante identificaba un clon de EST (Nº 632588) que contenía toda la secuencia de codificación para JNK3 α 1 humana. Se usaron reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) usando polimerasa de pfu (Stratagene) para introducir sitios de restricción en el cDNA para clonar en el vector de expresión pET-15B en los sitios NcoI y BamHI. La proteína se expresó en *E. coli*. Debido a la escasa solubilidad de la proteína de longitud completa expresada (Met 1-Gln 422), se producía una proteína truncada N-terminalmente empezando en el residuo de Ser en la posición 40 (Ser 40). Este truncamiento corresponde a la Ser 2 de proteínas de JNK1 y JNK2 y está precedido por una metionina (iniciación) y un residuo de glicina. El residuo de glicina se añadió para introducir un sitio NcoI para clonar en el vector de expresión. Además, se realizaban truncamientos C-terminales sistemáticos mediante PCR para identificar un constructo que da lugar a cristales de calidad para difracción. Uno de tales constructos codifica los residuos de aminoácido Ser40-Glu402 de JNK3 α 1 y está precedido por residuos de Met y Gly.

El constructo se preparó mediante PCR usando los desoxinucleótidos: 5' GCTCTAGAGCTCCATGGGCAGCAAA AGCAAAGTTGACAA 3' (cebador directo con codón de iniciación subrayado) (Nº ID SEC: 1) y 5' TAGCGGATCC TCATTCTGAATTCATTACTTCCTTGTA 3' (cebador inverso con codón de parada subrayado) (Nº ID SEC: 2) como cebadores y se confirmó mediante secuenciación de DNA. Los experimentos de control indicaban que la proteína de JNK truncada tenía una actividad de quinasa equivalente para proteína básica de mielina cuando se activaba con una quinasa MKK7 aguas arriba *in vitro*.

Cepa de *E. coli* BL21 (DE3) (Novagen) se transformó con el constructo de expresión de JNK3 y se desarrolló a 30°C en LB complementado con 100 μ g/ml de carbenicilina en matraces agitadores hasta que las células estaban en fase logarítmica (DO₆₀₀ ~0,8). Se añadió isopropiltio- β -D-galatosidasa (IPTG) hasta una concentración final de 0,8 mM y las células se recogieron 2 horas más tarde mediante centrifugación.

La pasta de células de *E. coli* que contenía JNK3 se suspendió en 10 volúmenes/g de tampón de lisis (HEPES 50 mM, pH 7,2, que contenía glicerol al 10% (v/v), NaCl 100 mM, DTT 2 mM, PMSF 0,1 mM, 2 μ g/ml de pepstatina,

1 $\mu\text{g/ml}$ de cada uno de E-64 y leupeptina). Las células se sometieron a lisis sobre hielo usando un microfluidizador y se centrifugaron a $100.000 \times g$ durante 30 min a 4°C . El sobrenadante de $100.000 \times g$ se diluyó 1:5 con Tampón A (HEPES 20 mM, pH 7,0, glicerol al 10% (v/v), DTT 2 mM) y se purificó mediante cromatografía de intercambio catiónico en SP-Sepharose (Pharmacia) (dimensiones de la columna: $2,6 \times 20$ cm) a 4°C . La resina se lavó con 5 volúmenes de columna de Tampón A, seguido por 5 volúmenes de columna de Tampón A que contenía NaCl 50 mM. La JNK3 unida se eluyó con un gradiente lineal de 7,5 volúmenes de columna de NaCl 50-300 mM. La JNK3 se eluía entre NaCl 150-200 mM.

Ejemplo 44

Activación de JNK3

Se diluyeron 5 mg de JNK3 hasta 0,5 mg/ml en tampón de HEPES 50 mM, pH 7,5, que contenía NaCl 100 mM, DTT 5 mM, MgCl_2 20 mM y ATP 1 mM. Se añadió GST-MKK7(DD) en una relación molar de GST-MKK7:JNK3 1:2,5. Después de la incubación durante 30 minutos a 25°C , la mezcla de reacción se concentró 5 veces mediante ultrafiltración en un Centriprep-30 (Amicon, Beverly, MA), se diluyó hasta 10 ml y se añadió ATP 1 mM adicional. Este procedimiento se repitió tres veces para retirar ADP y reponer ATP. La adición final de ATP era 5 mM y la mezcla se incubó durante la noche a 4°C .

La mezcla de reacción de JNK/GST-MKK7(DD) activada se intercambió en tampón de HEPES 50 mM, pH 7,5, que contenía DTT 5 mM y glicerol al 5% (p/v) mediante diálisis o ultrafiltración. La mezcla de reacción se ajustó hasta fosfato potásico 1,1 M, pH 7,5, y se purificó mediante cromatografía de interacción hidrófoba (a 25°C) usando una columna Rainin Hydropore. GST-MKK7 y la JNK3 inactivada no se unían bajo estas condiciones de modo que, cuando se desarrolla un gradiente de fosfato potásico de 1,1 a 0,05 M durante 60 minutos a un caudal de 1 ml/minuto, la JNK3 doblemente fosforilada se separa de la JNK individualmente fosforilada. La JNK3 activada (es decir, JNK3 doblemente fosforilada) se almacenó a -70°C a 0,25-1 mg/ml.

Ejemplo 45

Ensayo de Inhibición de JNK

Los compuestos se ensayaron con respecto a la inhibición de JNK3 mediante un ensayo espectrofotométrico de enzimas acopladas. En este ensayo, una concentración fija de JNK3 activada (10 nM) se incubó con diversas concentraciones de un inhibidor potencial disuelto en DMSO durante 10 minutos a 30°C en un tampón que contenía tampón de HEPES 0,1 M, pH 7,5, que contenía MgCl_2 10 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 200 μM , 150 $\mu\text{g/ml}$ de piruvato quinasa, 50 $\mu\text{g/ml}$ de lactato deshidrogenasa y 200 μg de péptido receptor de EGF. El péptido receptor de EGF tiene la secuencia KRELVEPLTPSGEAPNQALLR (ID SEC N°: 3) y es un aceptor de fosforilo en la reacción de quinasa catalizada por JNK3. La reacción se inició mediante la adición de ATP 10 μM y la placa de ensayo se insertó en el compartimiento para placas de ensayo del espectrofotómetro que se mantenía a 30°C . La disminución de la absorbancia a 340 nm se controló como una función del tiempo. Los datos de velocidad como una función de la concentración de inhibidor se ajustaron al modelo cinético de inhibición competitiva para determinar la K_i .

La Tabla 13 muestra los resultados de la actividad de compuestos seleccionados de esta invención en el ensayo de inhibición de JNK. Los números de compuestos corresponden a los números de compuestos de las Tablas 1, 2 y 7. Los compuestos que tienen una K_i menor que 0,1 micromolar (μM) se valoran "A", los compuestos que tienen una K_i entre 0,1 y 1 μM se valoran "B" y los compuestos que tienen una K_i mayor que 1 μM se valoran "C". Los compuestos que tienen una actividad indicada como "D" proporcionaban un porcentaje de inhibición menor que o igual a 24%; los compuestos que tienen una actividad indicada como "E" proporcionaban un porcentaje de inhibición de entre 24% y 66% y los compuestos que tienen una actividad indicada como "F" proporcionaban un porcentaje de inhibición de entre 67% y 100%.

TABLA 13

Actividad hacia JNK3 de Compuestos Seleccionados

Nº	Actividad	Nº	Actividad	Nº	Actividad
IIa-1	D	IIa-2	F	IIa-3	D
IIa-4	F	IIa-5	D	IIa-6	E
IIa-7	D	IIa-8	D	IIa-9	D
IIa-10	A	IIa-11	A	IIa-12	E
IIa-13	B	IIa-14	A	IIa-15	A
IIa-16	C	-	-	-	-
IIb-1	D	IIb-2	D	IIb-3	D
IIb-4	D	IIb-5	D	IIb-6	D
V-1	B	-	-	-	-

Ejemplo 46

Los compuestos se evaluaron como inhibidores de quinasa Src humana usando un ensayo basado en radiactividad o un ensayo espectrofotométrico.

Ensayo de Inhibición de Src A: Ensayo Basado en la Radiactividad

Los compuestos se ensayaron como inhibidores de quinasa Src humana recombinante de longitud completa (de Upstate Biotechnology, Nº de cat. 14-117) expresada y purificada a partir de células baculovirales. La actividad de quinasa Src se verificó siguiendo la incorporación de ^{33}P a partir de ATP en la tirosina de un sustrato polímero de poli-Glu-Tyr aleatorio de composición Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, Nº de cat. P-0275). Las siguientes eran las concentraciones finales de los componentes del ensayo: HEPES 0,05 M, pH 7,6, MgCl_2 10 mM, DTT 2 mM, 0,25 mg/ml de BSA, ATP 10 μM (1-2 μCi de ^{33}P -ATP por reacción), 5 mg/ml de poli-Glu-Tyr y 1-2 unidades de quinasa Src humana recombinante. En un ensayo típico, todos los componentes de reacción con la excepción de ATP se premezclaron y se dividieron en partes alícuotas en pocillos de placa de ensayo. Inhibidores disueltos en DMSO se añadieron a los pocillos para dar una concentración de DMSO final de 2,5%. La placa de ensayo se incubó a 30°C durante 10 minutos antes de iniciar la reacción con ^{33}P -ATP. Después de 20 minutos de reacción, las reacciones se extinguieron con 150 μl de ácido tricloroacético (TCA) al 10% que contenía Na_3PO_4 20 mM. Las muestras extinguidas se transfirieron a continuación a una placa filtrante de 96 pocillos (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, Nº de cat. 7700-3310) instalada sobre una tubería de vacío para placas filtrantes. Las placas filtrantes se lavaron 4 veces con TCA al 10% que contenía Na_3PO_4 20 mM y a continuación 4 veces con metanol. Se añadieron a continuación a cada pocillo 200 μl de fluido de centelleo. Las placas se cerraron herméticamente y la cantidad de radiactividad asociada con los filtros se cuantificó en un contador de centelleo TopCount. La radiactividad incorporada se representó como una función de la concentración de inhibidor. Los datos se ajustaron a un modelo cinético de inhibición competitiva para dar la K_i para el compuesto.

Ensayo de Inhibición de Src B: Ensayo Espectrofotométrico

El ADP producido a partir de ATP mediante la fosforilación catalizada por quinasa Src recombinante humana de sustrato de poli-Glu-Tyr se cuantificó usando un ensayo de enzimas acopladas (Fox y otros (1998) *Protein Sci* 7, 2249). En este ensayo, una molécula de NADH se oxida hasta NAD para cada molécula de ADP producida en la reacción de quinasa. La desaparición de NADH puede seguirse convenientemente a 340 nm.

Las siguientes eran las concentraciones finales de los componentes de ensayo: HEPES 0,025 mM, pH 7,6, MgCl_2 10 mM, DDT 2 mM, 0,25 mg/ml de poli-Glu-Tyr y 25 nM de quinasa Src humana recombinante. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzimas acopladas eran 2,5 mM de fosfoenolpiruvato, 200 μM de NADH, 30 $\mu\text{g/ml}$ de piruvato quinasa y 10 $\mu\text{g/ml}$ de lactato deshidrogenasa.

En un ensayo típico, todos los componentes de reacción con la excepción de ATP se mezclaron y se dividieron en partes alícuotas en pocillos de placa de ensayo. Inhibidores disueltos en DMSO se añadieron a los pocillos para

dar una concentración de DMSO final de 2,5%. La placa de ensayo se incubó a 30°C durante 10 minutos antes de iniciar la reacción con ATP 100 μ M. El cambio de absorbancia a 340 nm con el tiempo, la velocidad de la reacción, se verificó en un lector de placas de Molecular Devices. Los datos de la velocidad como una función de la concentración de inhibidor se ajustaron a un modelo cinético de inhibición competitiva para dar la K_i para el compuesto.

La Tabla 14 muestra los resultados de la actividad de compuestos seleccionados de esta invención en el ensayo de inhibición de Src. Los números de compuestos corresponden a los números de compuestos de las Tablas 1, 2, 7 y 8. Los compuestos que tienen una K_i menor de 0,1 micromolar (μ M) se valoran "A", los compuestos que tienen una K_i entre 0,1 y 1 μ M se valoran "B" y los compuestos que tienen una K_i mayor que 1 μ M se valoran "C". Los compuestos que tienen una actividad indicada como "D" proporcionaban un porcentaje de inhibición menor que o igual a 24%; los compuestos que tienen una actividad indicada como "E" proporcionaban un porcentaje de inhibición de entre 24% y 66% y los compuestos que tienen una actividad indicada como "F" proporcionaban un porcentaje de inhibición de entre 67% y 100%.

TABLA 14

Actividad hacia Src de Compuestos Seleccionados

Nº	Actividad	Nº	Actividad	Nº	Actividad
IIa-1	D	IIa-2	D	IIa-3	D
IIa-4	E	IIa-5	D	IIa-6	D
IIa-7	D	IIa-8	E	IIa-9	D
IIa-10	F	IIa-11	F	IIa-12	F
IIa-13	F	IIa-14	F	IIa-15	F
IIa-42	A	IIa-43	A	IIa-44	A
IIa-49	B	IIa-50	A	IIa-68	A
IIa-69	A	IIa-71	A	IIa-72	B
IIa-73	B	IIa-81	A	IIa-82	B
IIa-83	A	IIa-86	B	IIa-87	B
IIa-88	B	IIa-89	A	IIa-90	C
IIb-1	D	IIb-2	D	IIb-3	D
IIb-4	E	IIb-5	D	IIb-6	D
V-4	A	V-5	A	V-15	A
V-29	A	V-30	A	-	-
VI-18	A	VI-19	A	VI-20	A
VI-21	B	VI-22	A	VI-23	A
VI-24	A	VI-25	A	VI-117	B
VI-118	B	VI-119	B	VI-120	A
VI-130	A	VI-132	B	VI-133	A
VI-134	A	VI-135	A	VI-141	A

Ejemplo 47

Los compuestos se evaluaron como inhibidores de quinasa Lck humana usando un ensayo basado en radiactividad o un ensayo espectrofotométrico.

Ensayo de Inhibición de Lck A: Ensayo Basado en la Radiactividad

Los compuestos se ensayaron como inhibidores de quinasa Lck de timo bovino de longitud completa (de Upstate Biotechnology, N° de cat. 14-117) expresada y purificada a partir de células baculovirales. La actividad de quinasa Lck se verificó siguiendo la incorporación de ^{33}P a partir de ATP en la tirosina de un sustrato polímero de poli-Glu-Tyr aleatorio de composición Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, N° de cat. P-0275). Las siguientes eran las concentraciones finales de los componentes del ensayo: HEPES 0,025 M, pH 7,6, MgCl_2 10 mM, DTT 2 mM, 0,25 mg/ml de BSA, ATP 10 μM (1-2 μCi de ^{33}P -ATP por reacción), 5 mg/ml de poli-Glu-Tyr y 1-2 unidades de quinasa Lck humana recombinante. En un ensayo típico, todos los componentes de reacción con la excepción de ATP se premezclaron y se dividieron en partes alícuotas en pocillos de placa de ensayo. Inhibidores disueltos en DMSO se añadieron a los pocillos para dar una concentración de DMSO final de 2,5%. La placa de ensayo se incubó a 30°C durante 10 minutos antes de iniciar la reacción con ^{33}ATP . Después de 20 minutos de reacción, las reacciones se extinguieron con 150 μl de ácido tricloroacético (TCA) al 10% que contenía Na_3PO_4 20 mM. Las muestras extinguidas se transfirieron a continuación a una placa filtrante de 96 pocillos (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, N° de cat. 7700-3310) instalada sobre una tubería de vacío para placas filtrantes. Las placas filtrantes se lavaron 4 veces con TCA al 10% que contenía Na_3PO_4 20 mM y a continuación 4 veces con metanol. Se añadieron a continuación a cada pocillo 200 μl de fluido de centelleo. Las placas se cerraron herméticamente y la cantidad de radiactividad asociada con los filtros se cuantificó en un contador de centelleo TopCount. La radiactividad incorporada se representó como una función de la concentración de inhibidor. Los datos se ajustaron a un modelo cinético de inhibición competitiva para dar la K_i para el compuesto.

Ensayo de Inhibición de Lck B: Ensayo Espectrofotométrico

El ADP producido a partir de ATP mediante la fosforilación catalizada por quinasa Lck recombinante humana de sustrato de poli-Glu-Tyr se cuantificó usando un ensayo de enzimas acopladas (Fox y otros (1998) *Protein Sci* 7, 2249). En este ensayo, una molécula de NADH se oxida hasta NAD para cada molécula de ADP producida en la reacción de quinasa. La desaparición de NADH puede seguirse convenientemente a 340 nm.

Las siguientes eran las concentraciones finales de los componentes de ensayo: HEPES 0,025 mM, pH 7,6, MgCl_2 10 mM, DDT 2 mM, 5 mg/ml de poli-Glu-Tyr y 50 nM de quinasa Lck humana recombinante. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzimas acopladas eran 2,5 mM de fosfoenolpiruvato, 200 μM de NADH, 30 $\mu\text{g/ml}$ de piruvato quinasa y 10 $\mu\text{g/ml}$ de lactato deshidrogenasa.

En un ensayo típico, todos los componentes de reacción con la excepción de ATP se mezclaron y se dividieron en partes alícuotas en pocillos de placa de ensayo. Inhibidores disueltos en DMSO se añadieron a los pocillos para dar una concentración de DMSO final de 2,5%. La placa de ensayo se incubó a 30°C durante 10 minutos antes de iniciar la reacción con ATP 150 μM . El cambio de absorbancia a 340 nm con el tiempo, la velocidad de la reacción, se verificó en un lector de placas de Molecular Devices. Los datos de la velocidad como una función de la concentración de inhibidor se ajustaron a un modelo cinético de inhibición competitiva para dar la K_i para el compuesto.

La Tabla 15 muestra los resultados de la actividad de compuestos seleccionados de esta invención en el ensayo de inhibición de Lck. Los números de compuestos corresponden a los números de compuestos de las Tablas 1, 7 y 8. Los compuestos que tienen una K_i menor que 0,1 micromolar (μM) se valoran "A", los compuestos que tienen una K_i entre 0,1 y 1 μM se valoran "B" y los compuestos que tienen una K_i mayor que 1 μM se valoran "C".

TABLA 15

Actividad contra Lck de Compuestos Seleccionados

N°	Actividad	N°	Actividad	N°	Actividad
IIa-10	A	IIa-11	B	IIa-14	A
IIa-15	A	IIa-38	A	IIa-39	A
IIa-40	A	IIa-41	C	IIa-42	A
IIa-43	A	IIa-44	A	IIa-45	A
IIa-46	A	IIa-47	B	IIa-48	A

ES 2 271 322 T3

TABLA 15 (continuación)

5	IIa-49	B	IIa-50	A	IIa-51	A
	IIa-52	C	IIa-53	C	IIa-54	C
	IIa-55	C	IIa-56	C	IIa-57	A
10	IIa-58	A	IIa-59	A	IIa-60	A
	IIa-61	A	IIa-62	C	IIa-63	A
15	IIa-64	A	IIa-65	B	IIa-66	A
	IIa-67	A	IIa-68	A	IIa-69	A
20	IIa-70	A	IIa-71	A	IIa-72	B
	IIa-73	B	IIa-74	C	IIa-75	A
	IIa-76	C	IIa-77	B	IIa-78	C
25	IIa-79	A	IIa-80	C	IIa-81	A
	IIa-82	C	IIa-83	B	IIa-84	C
30	IIa-85	-	IIa-86	A	IIa-87	A
	IIa-88	B	IIa-89	A	IIa-90	B
35	IIa-91	A	IIa-92	A	IIa-97	A
	IIa-98	A	IIa-99	A	IIa-100	A
40	IIa-101	A	IIa-105	A	IIa-106	A
45	IIa-107	B	IIa-108	A	-	-
	V-1	A	V-2	A	V-3	A
50	V-4	A	V-5	A	V-6	A
	V-7	A	V-8	A	V-9	A
	V-10	A	V-11	A	V-12	B
55	V-13	A	V-14	B	V-15	A
	V-16	B	V-17	B	V-18	A
60	V-19	A	V-20	A	V-21	A
	V-22	C	V-23	C	V-24	A
65	V-25	A	V-26	A	V-27	A
	V-28	A	V-29	A	V-30	A

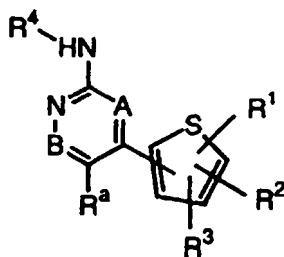
TABLA 15 (continuación)

V-31	C	V-32	A	-	-
VI-1	A	VI-2	A	VI-3	A
VI-4	A	VI-5	A	VI-6	A
VI-7	A	VI-8	A	VI-9	A
VI-10	A	VI-11	A	VI-12	A
VI-13	A	VI-14	A	VI-15	A
VI-16	A	VI-17	A	VI-18	A
VI-19	A	VI-20	A	VI-21	A
VI-22	B	VI-23	C	VI-24	A
VI-25	B	VI-117	B	VI-118	A
VI-119	A	VI-120	A	VI-121	B
VI-122	A	VI-123	B	VI-124	B
VI-125	B	VI-126	B	VI-127	B
VI-128	A	VI-129	A	VI-130	A
VI-131	A	VI-132	A	VI-133	A
VI-134	A	VI-135	A	VI-136	A
VI-137	A	VI-138	A	VI-139	A
VI-140	A	VI-141	A	-	-

Aunque se ha descrito un número de modalidades de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras modalidades que utilizan los compuestos y los métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención ha de estar definido por las reivindicaciones adjuntas en vez de por las modalidades específicas que se han representado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A y B se seleccionan cada uno independientemente de N o CH;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, CN, NO₂, N(R)₂, OR, SR o (T)_n-R⁵;

R³ se selecciona de un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo o un anillo heteroarílico de 5-6 miembros que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde dicho fenilo o anillo heteroarílico está opcionalmente sustituido con un (T)_n-Ar y de uno a dos R⁷;

cada n se selecciona independientemente de cero a uno;

T es una cadena de alquilideno C₁-C₆, en la que una unidad de metileno de T se reemplaza opcionalmente por CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S o NR;

cada R se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o dos R en el mismo átomo de nitrógeno pueden tomarse junto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cuatro a ocho miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R⁴ es (T)_n-R, (T)_n-Ar o (T)_n-Ar¹;

R^a se selecciona de R^b, halógeno, NO₂, OR^b, SR^b o N(R^b)₂;

R^b se selecciona de hidrógeno o un grupo alifático C₁-C₄ opcionalmente sustituido con oxo, OH, SH, NH₂, halógeno, NO₂ o CN;

R⁵ es un grupo alifático C₁-C₆ o R opcionalmente sustituido;

Ar es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o arílico de 5-6 miembros que tiene de cero a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno, o un anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arílico de 8-10 miembros que tiene de cero a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde Ar está opcionalmente sustituido con de uno a tres R⁷;

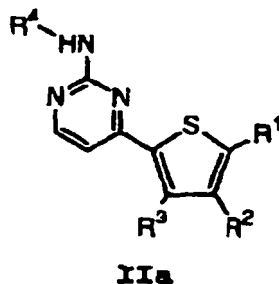
Ar¹ es un anillo arílico de 6 miembros que tiene de cero a dos nitrógenos, en donde dicho anillo está sustituido con un grupo Z-R⁶ y opcionalmente sustituido con de uno a tres R⁷;

Z es una cadena de alquilideno C₁-C₆ en la que hasta dos unidades de metileno no adyacentes de Z se reemplazan opcionalmente por CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S o NR; con tal de que dicha unidad de metileno opcionalmente reemplazada de Z sea una unidad de metileno no adyacente a R⁶;

R⁶ se selecciona de Ar, R, halógeno, NO₂, CN, OR, SR, N(R)₂, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, NRCO₂R, C(O)R, CO₂R, OC(O)R, C(O)N(R)₂, OC(O)N(R)₂, SOR, SO₂R, SO₂N(R)₂, NRSO₂R, NRSO₂N(R)₂, C(O)C(O)R o C(O)CH₂C(O)R; y

cada R^7 se selecciona independientemente de R, halógeno, NO_2 , CN, OR, SR, $\text{N}(\text{R})_2$, $\text{NRC}(\text{O})\text{R}$, $\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, NRCO_2R , $\text{C}(\text{O})\text{R}$, CO_2R , $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, SOR , SO_2R , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, NRSO_2R , $\text{NRSO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$ o $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$; o dos R^7 en posiciones adyacentes de Ar^1 pueden tomarse juntos para formar un anillo de cinco a siete miembros saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que contiene de cero a tres heteroátomos seleccionados de O, S o N.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula IIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

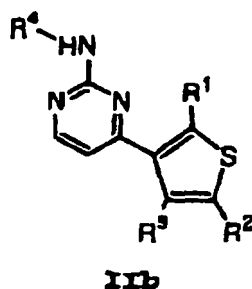
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^1 se selecciona de $\text{N}(\text{R})_2$, OR, SR o $(\text{T})_n\text{-R}^5$;
- (b) T es una cadena de alquilideno C_{1-4} , en la que una unidad de metileno de T se reemplaza opcionalmente por S, O, $\text{N}(\text{R})$ o CO_2 ;
- (c) R^2 es CN, R, halógeno, CO_2R^5 o $\text{N}(\text{R})_2$;
- (d) R^3 es un anillo de 5-6 miembros seleccionado de un anillo carbocíclico, fenílico o uno heterocíclico o heteroarílico que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^3 está opcionalmente substituido con un grupo $(\text{T})_n\text{-Ar}$ y un R^7 ; y
- (e) R^4 es hidrógeno o Ar, en donde Ar es un anillo saturado, parcialmente saturado o arílico de 6 miembros opcionalmente substituido que tiene de cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^1 se selecciona de $\text{SCH}_2\text{-4-fenilo}$, SCH_3 , OH, OEt, $\text{N}(\text{Me})_2$, OMe, 4-metilpiperidin-1-ilo, NHet, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{piperidin-1-ilo}$ o $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{morfolin-4-ilo}$;
- (b) R^2 es CN o CO_2R^5 ;
- (c) R^3 se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo, ciclohexilo o furanilo, en donde R^3 está opcionalmente substituido con fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, piridilo, 3-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-aminofenilo, N-BOC-pirrolilo, 4-clorofenilo, 3-etoxipiridilo, 2-metoxipiridilo, 2,5-dimetilisoxazolilo, 3-etoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-F-3-Cl-fenilo, pirrolilo, pirimidinilo, cloro, bromo, fluoro, trifluorometilo, OH, NH_2 , metilo, metoxi o etoxi; y
- (d) R^4 se selecciona de hidrógeno o un anillo de fenilo, bencilo, piridilo, piperidinilo o ciclohexilo, en donde dicho anillo está opcionalmente substituido con benciloxi, fenoxi, SO_2NH_2 , OH, NO_2 , NH_2 , OMe, Br, Cl, CO_2Me , NHSO_2Me , NHSO_2Et , $\text{NHCON}(\text{Me})_2$, $\text{NHCON}(\text{Et})_2$, $\text{NHCOpiprolidin-1-ilo}$ o $\text{NHCOMorfolin-4-ilo}$.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula IIb:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

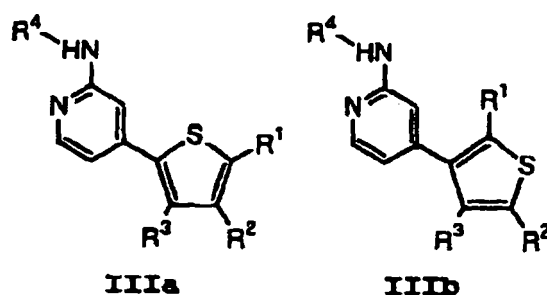
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en:

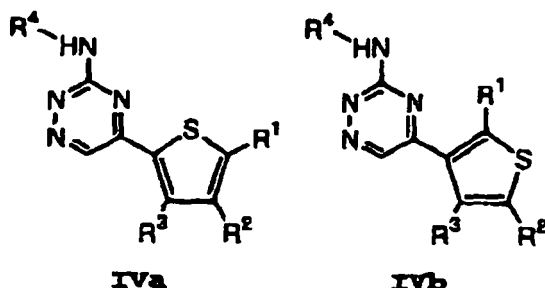
- (a) R^1 se selecciona de $N(R)_2$, OR, SR o $(T)_n-R^5$;
- (b) T es una cadena de alquilideno C_{1-4} , en la que una unidad de metileno de T se reemplaza opcionalmente por S, O, N(R) o CO_2 ;
- (c) R^2 es CN, R^7 , Ar, halógeno o $N(R^6)_2$;
- (d) R^3 es un anillo de 5-6 miembros seleccionado de un anillo carbocíclico, fenílico o uno heterocíclico o heteroarílico que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^3 está opcionalmente sustituido con un grupo $(T)_n$ -Ar y un R^7 ; y
- (e) R^4 es hidrógeno o Ar, en donde Ar es un anillo saturado, parcialmente saturado o arílico de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^1 se selecciona de SCH_2 -4-fenol, SCH_3 , OH, OEt, $N(Me)_2$, OMe, 4-metilpiperidin-1-ilo, NH₄Et, $NHCH_2CH_2$ piperidin-1-ilo o $NHCH_2CH_2$ morfolin-4-ilo;
- (b) R^2 es CN, 4-(alquil C_{1-3})-tiazol-2-ilo;
- (c) R^3 se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo, ciclohexilo o furanilo, en donde R^3 está opcionalmente sustituido con fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, piridilo, 3-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-aminofenilo, N-BOC-pirrolilo, 4-clorofenilo, 3-etoxipiridilo, 2-metoxipiridilo, 2,5-dimetilisoxazolilo, 3-etoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-F-3-Cl-fenilo, pirrolilo, pirimidinilo, cloro, bromo, fluoro, trifluorometilo, OH, NH_2 , metilo, metoxi o etoxi; y
- (d) R^4 se selecciona de hidrógeno o un anillo de fenilo, bencilo, piridilo, piperidinilo o ciclohexilo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con benciloxi, fenoxi, SO_2NH_2 , OH, NO_2 , NH_2 , OMe, Br, Cl, CO_2Me , $NHSO_2Me$, $NHSO_2Et$, $NHCON(Me)_2$, $NHCON(Et)_2$, $NHCOpirrolidin-1-ilo$ o $NHCOMorfolin-4-ilo$.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula IIIa, IIIb, IVa o IVb:



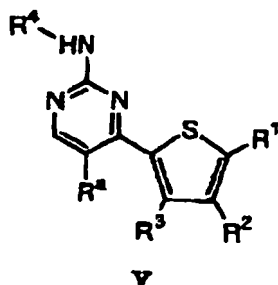


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^1 se selecciona de $N(R)_2$, OR, SR o $(T)_n-R^5$;
- (b) T es una cadena de alquilideno C_{1-4} , en la que una unidad de metileno de T se reemplaza opcionalmente por S, O, N(R) o CO_2 ;
- (c) R^2 es CN, R^7 , Ar, halógeno o $N(R^6)_2$;
- (d) R^3 es un anillo de 5-6 miembros seleccionado de un anillo carbocíclico, fenílico o uno heterocíclico o heteroarílico que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^3 está opcionalmente substituido con un grupo $(T)_n-Ar$ y un R^7 ; y
- (e) R^4 es hidrógeno o Ar, en donde Ar es un anillo saturado, parcialmente saturado o arílico de 6 miembros opcionalmente substituido que tiene de cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

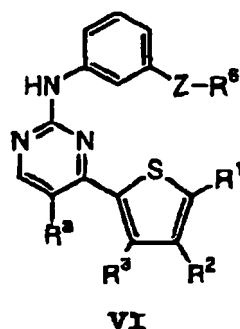
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho compuesto tiene una o más de las siguientes características:

- (a) R^1 se selecciona de $N(R)_2$, OR, SR o $(T)_n-R^5$;
- (b) T es una cadena de alquilideno C_{1-4} , en la que una unidad de metileno de T se reemplaza opcionalmente por S, O, N(R) o CO_2 ;
- (c) R^2 es CN, R, halógeno, CO_2R^5 o $N(R)_2$;
- (d) R^3 es un anillo de 5-6 miembros seleccionado de un anillo carbocíclico, fenílico o uno heterocíclico o heteroarílico que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^3 está opcionalmente substituido con un grupo $(T)_n-Ar$ y un R^7 ;
- (e) R^4 es hidrógeno o Ar, en donde Ar es un anillo saturado, parcialmente saturado o arílico de 6 miembros opcionalmente substituido que tiene de cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y
- (f) R^a se selecciona de R^b , OR^b , SR^b o $N(R^b)_2$.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho compuesto tiene una o más de las siguientes características:

- (a) R^1 se selecciona de SCH_2 -4-fenol, SCH_3 , OH, OEt, $N(Me)_2$, OMe, 4-metilpiperidin-1-ilo, NHEt, $NHCH_2CH_2$ piperidin-1-ilo o $NHCH_2CH_2$ morfolin-4-ilo;
- (b) R^2 es CN o CO_2R^5 ;
- (c) R^3 se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo, ciclohexilo o furanilo, en donde R^3 está opcionalmente sustituido con fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, piridilo, 3-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-aminofenilo, N-BOC-pirrolilo, 4-clorofenilo, 3-etoxipiridilo, 2-metoxipiridilo, 2,5-dimetilisoxazolilo, 3-etoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-F-3-Cl-fenilo, pirrolilo, pirimidinilo, cloro, bromo, fluoro, trifluorometilo, OH, NH_2 , metilo, metoxi o etoxi;
- (d) R^4 se selecciona de hidrógeno o un anillo de fenilo, bencilo, piridilo, piperidinilo o ciclohexilo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con benciloxi, fenoxi, SO_2NH_2 , OH, NO_2 , NH_2 , OMe, Br, Cl, CO_2Me , $NHSO_2Me$, $NHSO_2Et$, $NHCON(Me)_2$, $NHCON(Et)_2$, $NHCOpiprolidin-1-ilo$ o $NHCOMorfolin-4-ilo$; y
- (e) R^a es metilo, OH, OMe o NH_2 .

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^1 se selecciona de $N(R)_2$, OR, SR o $(T)_n-R^5$;
- (b) T es una cadena de alquilideno C_{1-4} , en la que una unidad de metileno de T se reemplaza opcionalmente por S, O, $N(R)$ o CO_2 ;
- (c) R^2 es CN, R^7 , halógeno o $N(R^6)_2$;
- (d) R^3 es un anillo de 5-6 miembros seleccionado de un anillo carbocíclico, fenílico o uno heterocíclico o heteroarílico que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^3 está opcionalmente sustituido con un grupo $(T)_n-Ar$ y un R^7 ;
- (e) Z es una cadena de alquilideno C_{1-4} en la que una unidad de metileno de Z se reemplaza opcionalmente por O, NH, $NHCO$, $NHCO_2$, $NHSO_2$, $CONH$;
- (f) R^6 se selecciona de $N(R)_2$, $NHCOR$ o Ar en donde Ar es un anillo heterocíclico o heteroarílico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y
- (g) R^a es R^b , OR^b , SR^b o $N(R^b)_2$.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) R^1 se selecciona de SCH_2 -4-fenol, SCH_3 , OH, OEt, $N(Me)_2$, OMe, 4-metilpiperidin-1-ilo, NHEt, $NHCH_2CH_2$ piperidin-1-ilo o $NHCH_2CH_2$ morfolin-4-ilo;

(b) R^2 es CN;

(c) R^3 es un anillo de fenilo, piridilo, furilo o ciclohexilo opcionalmente substituido con $(T)_n$ -Ar o R^7 , en donde Ar es un anillo arílico de 5-6 miembros que tiene de cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde R^7 se selecciona de R, halógeno, OR, $N(R)_2$ o CO_2R ;

(d) R^a es hidrógeno o metilo; y

(e) $Z-R^6$ se selecciona de $O(CH_2)_3OH$, $O(CH_2)_3NH(CH_2)_2OH$, $O(CH_2)_2NH(CH_2)_2OH$, $O(CH_2)_3N$ (hidroxietilo)(metilo), $O(CH_2)_3$ pirrolidin-1-ilo, $O(CH_2)_2$ morfolin-4-ilo, $O(CH_2)_3N(Me)_2$, $O(CH_2)_3N(Et)_2$, $O(CH_2)_3$ (4-hidroxietilpiperazin-1-ilo), $O(CH_2)_3$ piperazin-1-ilo, $O(CH_2)_3$ (4-hidroximetilpiperidin-1-ilo), $O(CH_2)_3$ (4-hidroxipiperidin-1-ilo), $NHCO(CH_2)_3N(Me)_2$, $NHCO(CH_2)_3NCOCH_3$, $NHCOCH_2$ piridin-2-ilo, $NHCOCH_2$ (2-aminotiazol-4-ilo), $NHCOCH_2$ ciclopropilo, $NHCO(CH_2)_2N(Et)_2$, $NHCO(CH_2)_2$ (piperazin-2,5-dion-3-ilo), $NHCO$ pirrolidin-1-ilo, $NHCO$ morfolin-4-ilo, $NHCO_2CH_2$ tetrahidrofuran-2-ilo, $NHCO_2$ tetrahidrofuran-2-ilo, $NHCO_2$ tetrahidropiran-4-ilo o $NHCO_2CH_2$ tetrahidropiran-2-ilo.

16. Un compuesto seleccionado de los listados posteriormente:

Compuestos de Fórmula IIa

N° IIa	R^1	R^2	R^3	R^4
1	SMe	CN	4- CO_2H -fenilo	H
2	SMe	CN	4-Cl-fenilo	H
3	SMe	CN	4- CF_3 -fenilo	H
4	SMe	CN	4- CH_3 -fenilo	H
5	SMe	CN	2-Cl-fenilo	H
6	SMe	CN	4- OCH_3 -fenilo	H
7	$NHCH_2Ph$	CN	4- CF_3 -fenilo	H
8	$NHCH_2Ph$	CN	2-Cl-fenilo	H
9	$NHCH_2Ph$	CN	4- OCH_3 -fenilo	H
10	SMe	CN	4-Cl-fenilo	Ph
11	OEt	CN	4-Cl-fenilo	Ph
12	SMe	CN	4- CF_3 -fenilo	Ph

ES 2 271 322 T3

(Continuación)

13	OEt	CN	4-CF ₃ -fenilo	Ph
14	SMe	CN	4-CH ₃ -fenilo	Ph
15	OEt	CN	4-CH ₃ -fenilo	Ph
16	SMe	CN	H	H
17	CH ₂ CH ₂ OH	CN	OPh	Et
18	CONHEt	CF ₃	piridin-3-ilo	CH ₂ Ph
19	SCH ₂ Ph	NHEt	CONHCH ₂ Ph	COPh
20	CH ₂ NO ₂	CONHEt	NH(4-Cl-fenilo)	H
21	NHCONH ₂	OMe	CH ₂ Ph	SO ₂ Me
22	Et	CN	tiazol-2-ilo	Ph
23	SMe	CN	piperidin-1-ilo	ciclohexilo
24	OCH ₂ Ph	Cl	4-CONHMe-fenilo	ciclohexilo
25	NHMe	NO ₂	NHPh	H
26	SMe	NO ₂	NH ₂	H
27	OEt	NO ₂	NHCH ₂ Ph	H
28	NHMe	NH ₂	NHPh	Ph
29	SMe	NH ₂	NH ₂	Me
30	OEt	NH ₂	NHCH ₂ Ph	Me
31	NHMe	NHCOEt	Ph	Ph
32	SMe	NHCOEt	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
33	OEt	NHCOEt	CH ₂ Ph	H
34	NHMe	CONHMe	Ph	H
35	SMe	CONHMe	Ph	Ph
36	OEt	CONHMe	4-Cl-Ph	Ph
37	SMe	CN	Ph	3-OBn-Ph
38	SMe	CN	Ph	3-SO ₂ NH ₂ -Ph
39	S-CH ₂ -fen-4-ol	CN	Ph	Ph
40	SMe	CN	Ph	3-OH-Ph
41	SMe	CN	Ph	4-OBn-Ph
42	OH	CN	Ph	3-OBn-Ph

ES 2 271 322 T3

(Continuación)

43	SMe	CN	ciclohexilo	3,5-OMe-Ph
44	SMe	CN	ciclohexilo	3-SO ₂ NH ₂ -Ph
45	SMe	CN	ciclohexilo	3-OBn-Ph
46	SMe	CN	ciclohexilo	Ph
47	SMe	CN	ciclohexilo	4-CO ₂ Et-Ph
48	SMe	CN	ciclohexilo	3-OH-Ph
49	SMe	CN	3-OMe-Ph	3-NO ₂ -Ph
50	SMe	CN	3-OMe-Ph	3-NH ₂ -Ph
51	SMe	CN	3-OH-Ph	3-NO ₂ -Ph
52	SMe	CN	3-OBn-Ph	Ph
53	SMe	CN	3-OBn-Ph	3-NO ₂ -Ph
54	N(Me) ₂	CN	3-OBn-Ph	Ph
55	N(Me) ₂	CN	3-OBn-Ph	3-NO ₂ -Ph
56	SMe	CN	3-piridilo	3-OBn-Ph
57	SMe	CN	3-piridilo	3-OH-Ph
58	OEt	CN	Ph	Ph
59	SMe	CN	3-Br-Ph	3-NH ₂ -Ph
60	N(Me) ₂	CN	3-OPh-Ph	3-NH ₂ -Ph
61	SMe	CN	3-OPh-Ph	3-NH ₂ -Ph
62	SMe	CN	5-Br-3-piridilo	3-OBn-Ph
63	4-Me-piperidin-1-ilo	CN	3-OPh-Ph	Ph
64	OH	CN	4-tolilo	Ph
65	SMe	CN	3-OBn-Ph	3-OH-Ph
66	SMe	CN	3-OPh-Ph	3-OH-Ph
67	SMe	CN	3-OH-Ph	3-OH-Ph
68	SMe	CN	3-Br-Ph	3-OH-Ph
69	SMe	CN	3-Br-Ph	3-OBn-Ph
70	NHEt	CN	Ph	3-OH-Ph
71	SMe	CN	3-(3-OH-Ph)-Ph	3-OH-Ph
72	SMe	CN	3-(3-OEt-Ph)-Ph	3-OH-Ph

ES 2 271 322 T3

(Continuación)

73	SMe	CN	3-(3-piridil)-Ph	3-OH-Ph
74	SMe	CN	5-Ph-piridin-3-ilo	3-OBn-Ph
75	N(Me) ₂	CN	5-Br-3-piridilo	3-OBn-Ph
76	N(Me) ₂	CN	5-Ph-3-piridilo	3-OBn-Ph
77	SMe	CO ₂ Et	Ph	3-OH-Ph
78	SMe	CO ₂ Et	Ph	Ph
79	NHEt	CN	Ph	4-OH-Ph
80	N(Me) ₂	CN	5-Ph-piridin-3-ilo	3-OH-Ph
81	SMe	CN	3-(3-NH ₂ -Ph)-Ph	3-OH-Ph
82	SMe	CN	3-(3-Cl,4-F-Ph)-Ph	3-OH-Ph
83	SMe	CN	3-(4- <i>i</i> Pr-Ph)-Ph	3-OH-Ph
84	SMe	CN	5-Ph-piridin-3-ilo	3-OH-Ph
85	SMe	CN	5-Ph-piridin-3-ilo	3-NO ₂ -Ph
86	SMe	CN	3-(3-N-Boc-pirrol-2-il)-Ph	3-OH-Ph
87	SMe	CN	3-(4- <i>i</i> Pr-Ph)-Ph	3-OH-Ph
88	SMe	CN	3-piridilo	3-NHSO ₂ Me-Ph
89	SMe	CN	3-piridilo	3-NHSO ₂ Et-Ph
90	NHEt	CO ₂ Et	Ph	3-OMe-Ph
91	SMe	CN	3-piridilo	3-SO ₂ NH ₂ -Ph
92	SMe	CN	3-(2-OH-Ph)-Ph	3-OH-Ph
93	SMe	CN	3-(3-pirrol-2-il)-Ph	3-OH-Ph
94	SMe	CN	3-(6-OMe-piridin-2-il)-Ph	3-OH-Ph
95	SMe	CN	3-(5-OMe-piridin-2-il)-Ph	3-OH-Ph
96	SMe	CN	3-(2,5-Me ₂ -isoxazol-4-il)-Ph	3-OH-Ph

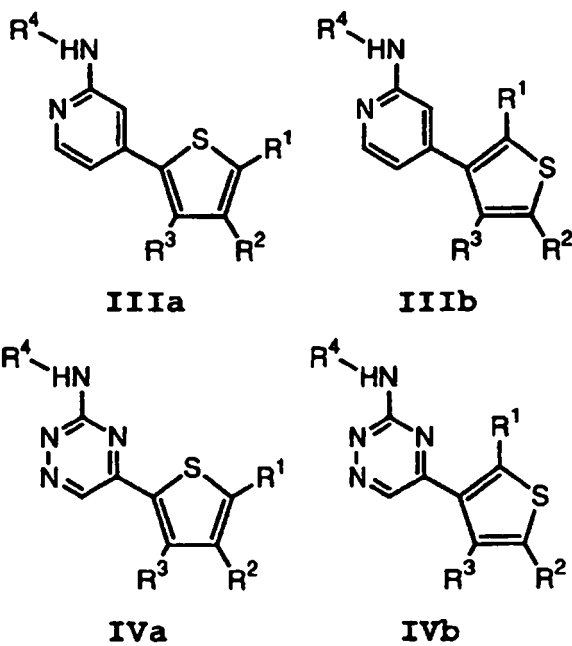
ES 2 271 322 T3

(Continuación)

97	NH(CH ₃) ₂ morfolin-4-ilo	CN	Ph	3-OH-Ph
98	NH(CH ₃) ₂ morfolin-4-ilo	CN	Ph	3-SO ₂ NH ₂ -Ph
99	NH(CH ₃) ₂ morfolin-4-ilo	CN	Ph	4-OH-Ph
100	NH(CH ₃) ₃ N(Et) ₂	CN	Ph	3-OH-Ph
101	NH(CH ₃) ₃ N(Et) ₂	CN	Ph	4-OH-Ph
102	NH(CH ₃) ₂ piperidin-1-ilo	CN	Ph	3-OH-Ph
103	NH(CH ₃) ₂ piperidin-1-ilo	CN	Ph	3-SO ₂ NH ₂ -Ph
104	NH(CH ₃) ₂ piperidin-1-ilo	CN	Ph	4-OH-Ph
105	SMe	CN	3-(piridin-4-il)-Ph	3-OH-Ph

Compuestos de Fórmula IIb

Nº IIb	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	SMe	4-CH ₃ -tiazol-2-ilo	Me	Ph
2	SMe	4-CH ₃ -tiazol-2-ilo	Me	4-F-Ph
3	SMe	4-CH ₃ -tiazol-2-ilo	Me	6-Cl-piridin-3-ilo
4	SMe	4-CH ₃ -tiazol-2-ilo	Me	3-Cl-Ph
5	SMe	4-CH ₃ -tiazol-2-ilo	Me	3-CH ₃ O-Ph
6	SMe	4-CH ₃ -tiazol-2-ilo	Me	3-BnO-Ph
7	SMe	CN	Me	Ph
8	SMe	CN	Me	4-F-Ph
9	SMe	CN	Me	6-Cl-piridin-3-ilo
10	SMe	CN	Me	3-Cl-Ph
11	SMe	CN	Me	3-CH ₃ O-Ph
12	SMe	CN	Me	3-BnO-Ph



Compuestos de Fórmulas IIIa y IIIb

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
IIIa-1	SMe	CN	4-CO ₂ H-fenilo	H
IIIa-2	SMe	CN	4-Cl-fenilo	H
IIIa-3	SMe	CN	4-CF ₃ -fenilo	H
IIIa-4	SMe	CN	4-CH ₃ -fenilo	H
IIIa-5	SMe	CN	2-Cl-fenilo	H
IIIa-6	SMe	CN	4-OCH ₃ -fenilo	H
IIIa-7	NHCH ₂ Ph	CN	4-CF ₃ -fenilo	H
IIIa-8	NHCH ₂ Ph	CN	2-Cl-fenilo	H
IIIa-9	NHCH ₂ Ph	CN	4-OCH ₃ -fenilo	H
IIIa-10	SMe	CN	4-Cl-fenilo	Ph
IIIa-11	OEt	CN	4-Cl-fenilo	Ph
IIIa-12	SMe	CN	4-CF ₃ -fenilo	Ph
IIIa-13	OEt	CN	4-CF ₃ -fenilo	Ph
IIIa-14	SMe	CN	4-CH ₃ -fenilo	Ph
IIIa-15	OEt	CN	4-CH ₃ -fenilo	Ph

(Continuación)

IIIa-16	CH ₂ CH ₂ OH	CN	OPh	Et
IIIa-17	CONHEt	CF ₃	piridin-3-ilo	CH ₂ Ph
IIIa-18	SCH ₂ Ph	NHEt	CONHCH ₂ Ph	COPh
IIIa-19	CH ₂ NO ₂	CONHEt	NH(4-Cl-fenilo)	H
IIIa-20	NHCONH ₂	OMe	CH ₂ Ph	SO ₂ Me
IIIa-21	Et	CN	tiazol-2-ilo	Ph
IIIa-22	SMe	CN	piperidin-1-ilo	ciclohexilo
IIIa-23	OCH ₂ Ph	Cl	4-CONHMe-fenilo	ciclohexilo
IIIb-1	SMe	CN	CH ₃	Ph
IIIb-2	SMe	CN	CH ₃	4-F-Ph
IIIb-3	SMe	CN	CH ₃	3-CH ₃ O-Ph
IIIb-4	OEt	CN	4-CH ₃ -fenilo	Ph
IIIb-5	CH ₂ CH ₂ OH	CN	OPh	Et
IIIb-6	CONHEt	CF ₃	piridin-3-ilo	CH ₂ Ph
IIIb-7	SCH ₂ Ph	NHEt	CONHCH ₂ Ph	COPh
IIIb-8	CH ₂ NO ₂	CONHEt	NH(4-Cl-fenilo)	H
IIIb-9	NHCONH ₂	OMe	CH ₂ Ph	SO ₂ Me

Compuestos de Fórmulas IVa y IVb

Nº IV	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
IVa-1	SMe	CN	4-CO ₂ H-fenilo	H
IVa-2	SMe	CN	4-Cl-fenilo	H
IVa-3	SMe	CN	4-CF ₃ -fenilo	H
IVa-4	SMe	CN	4-CH ₃ -fenilo	H
IVa-5	SMe	CN	2-Cl-fenilo	H
IVa-6	SMe	CN	4-OCH ₃ -fenilo	H
IVa-7	NHCH ₂ Ph	CN	4-CF ₃ -fenilo	H
IVa-8	NHCH ₂ Ph	CN	2-Cl-fenilo	H
IVa-9	NHCH ₂ Ph	CN	4-OCH ₃ -fenilo	H
IVa-10	SMe	CN	4-Cl-fenilo	Ph

(Continuación)

5	IVa-11	OEt	CN	4-Cl-fenilo	Ph
	IVa-12	SMe	CN	4-CF ₃ -fenilo	Ph
	IVa-13	OEt	CN	4-CF ₃ -fenilo	Ph
10	IVa-14	SMe	CN	4-CH ₃ -fenilo	Ph
	IVa-15	OEt	CN	4-CH ₃ -fenilo	Ph
15	IVa-16	CH ₂ CH ₂ OH	CN	OPh	Et
	IVa-17	CONHEt	CF ₃	piridin-3-ilo	CH ₂ Ph
	IVa-18	SCH ₂ Ph	NHEt	CONHCH ₂ Ph	COPh
20	IVa-19	CH ₂ NO ₂	CONHEt	NH(4-Cl-fenilo)	H
	IVa-20	NHCONH ₂	OMe	CH ₂ Ph	SO ₂ Me
25	IVa-21	Et	CN	tiazol-2-ilo	Ph
	IVa-22	SMe	CN	piperidin-1-ilo	ciclohexilo
30	IVa-23	OCH ₂ Ph	Cl	4-CONHMe-fenilo	ciclohexilo
	IVb-1	SMe	CN	CH ₃	piridin-3-ilo
	IVb-2	SMe	CN	CH ₃	Ph
35	IVb-3	SMe	CN	CH ₂ CH ₃	H
	IVb-4	CH ₂ CH ₂ OH	CN	OPh	Et
40	IVb-5	CONHEt	CF ₃	piridin-3-ilo	CH ₂ Ph
	IVb-6	SCH ₂ Ph	NHEt	CONHCH ₂ Ph	COPh
45	IVb-7	CH ₂ NO ₂	CONHBt	NH(4-Cl-fenilo)	H
	IVb-8	NRCONH ₂	OMe	CH ₂ Ph	SO ₂ Me
50	IVb-9	Et	CN	tiazol-2-ilo	Ph
	IVb-10	SMe	CN	piperidin-1-ilo	ciclohexilo
55	IVb-11	OCH ₂ Ph	Cl	4-CONHMe-fenilo	ciclohexilo

Compuestos de Fórmula V

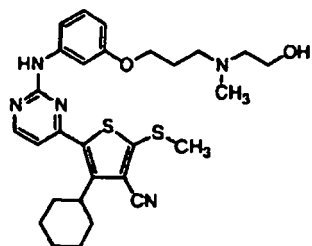
Nº V	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	SCH ₂ fen-4-ol	Me	3-Cl-fenilo	Ph
2	OH	Me	Ph	3-OBn-Ph
3	OEt	Me	Ph	3-OBn-Ph

ES 2 271 322 T3

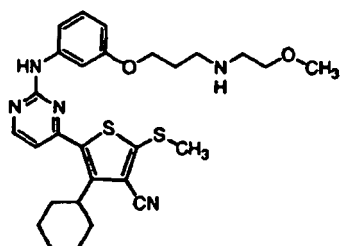
(Continuación)

4	SMe	Me	Ph	3-OBn-Ph
5	SMe	Me	Ph	3-SO ₂ N-H ₂ -Ph
6	SMe	Me	Ph	3-OH-Ph
7	SMe	Me	Ph	3-NO ₂ -Ph
8	SMe	Me	Ph	3-NH ₂ -Ph
9	SMe	Me	2-CF ₃ -Ph	3-OBn-Ph
10	SMe	Me	2-CF ₃ -Ph	3-OH-Ph
11	SCH ₂ fen-4-ol	Me	3-Cl-Ph	Ph
12	SMe	Me	4-Me-Ph	3-OBn-Ph
13	SMe	Me	4-Me-Ph	3-OH-Ph
14	SMe	Me	4-Me-Ph	pirid-3-ilo
15	SMe	Me	pirid-3-ilo	3-OBn-Ph
16	SMe	Me	pirid-3-ilo	Ph
17	SMe	Me	pirid-3-ilo	3-OMe-Ph
18	SMe	Me	pirid-3-ilo	3,5-OMe-Ph
19	SMe	Me	pirid-3-ilo	3-Br-Ph
20	SMe	Me	pirid-3-ilo	3-Cl-Ph
21	SMe	Me	pirid-3-ilo	3-CO ₂ Me-Ph
22	SMe	Me	pirid-3-ilo	6-Cl-pirid-3-ilo
23	SMe	Me	pirid-3-ilo	CH ₂ Ph
24	SMe	Me	pirid-3-ilo	3-OH-Ph
25	SMe	Me	furan-2-ilo	pirid-3-ilo
26	SMe	Me	furan-2-ilo	3-OH-Ph
27	SMe	Me	furan-2-ilo	3-OBn-Ph
28	SMe	Me	furan-2-ilo	3-NO ₂ -Ph
29	N(Me) ₂	Me	3-OPh-Ph	3-NO ₂ -Ph
30	N(Me) ₂	Me	3-OPh-Ph	3-OH-Ph
31	SMe	Me	3-Ph-Ph	3-OBn-Ph
32	SMe	Me	3-Ph-Ph	3-OH-Ph

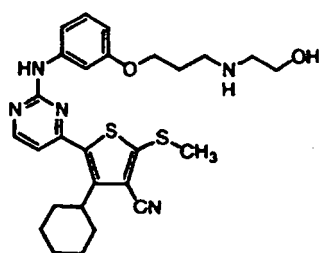
Compuestos de Fórmula VI



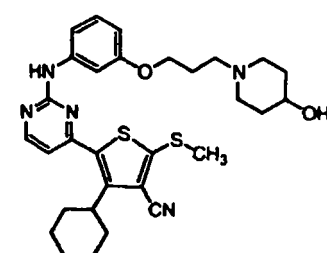
VI-1



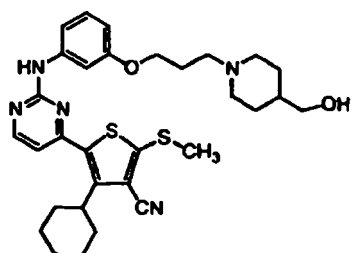
VI-2



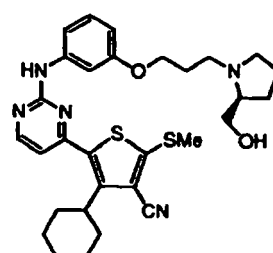
VI-3



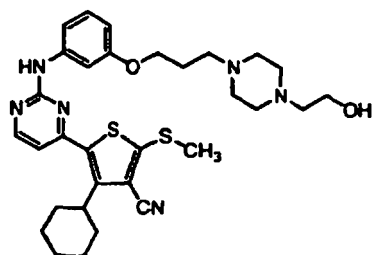
VI-4



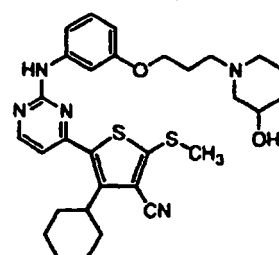
VI-5



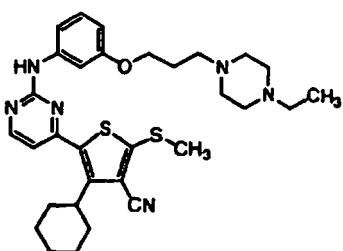
VI-6



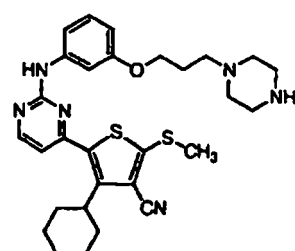
VI-7



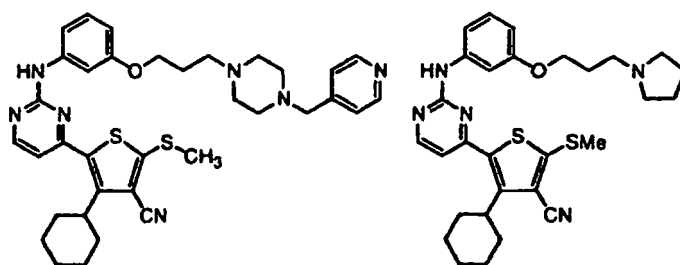
VI-8



VI-9

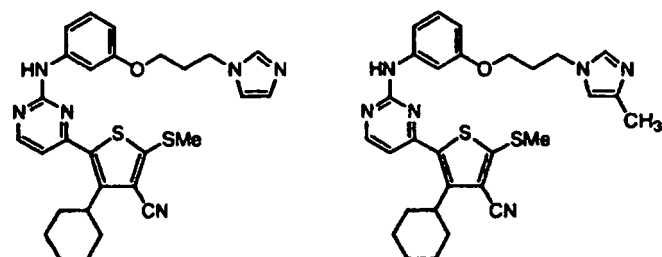


VI-10



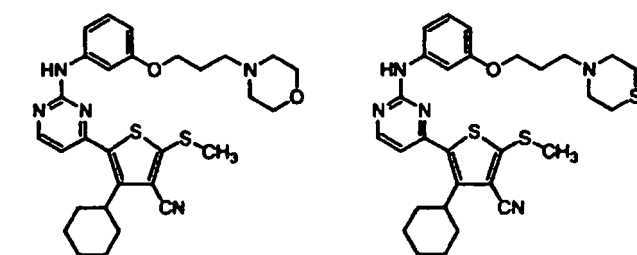
VI-11

VI-12



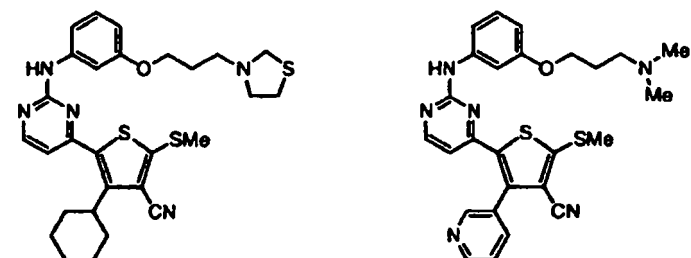
VI-13

VI-14



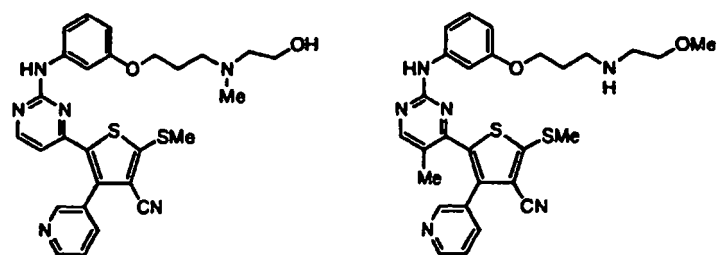
VI-15

VI-16



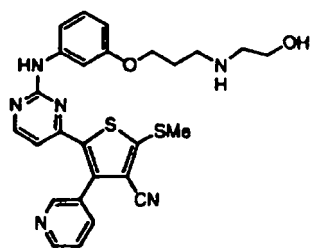
VI-17

VI-18

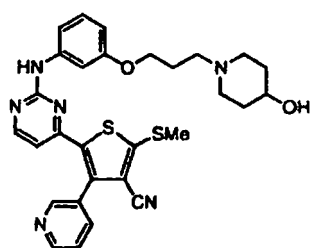


VI-19

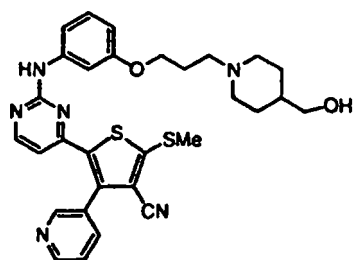
VI-20



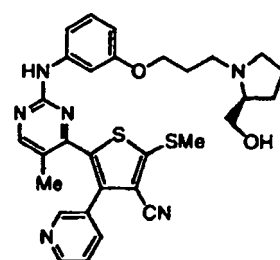
VI-21



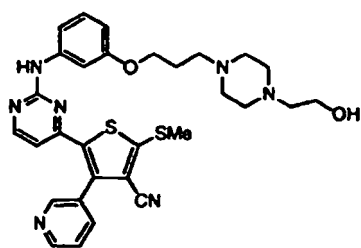
VI-22



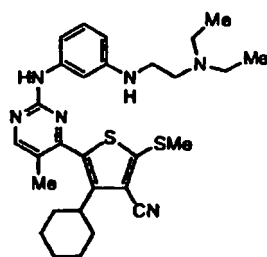
VI-23



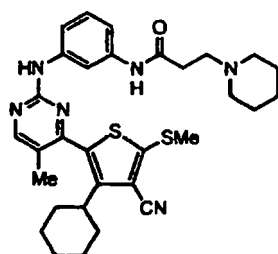
VI-24



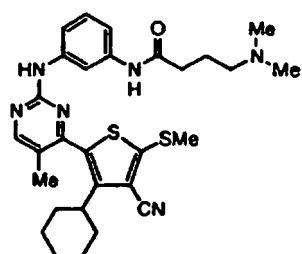
VI-25



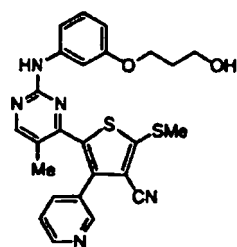
VI-26



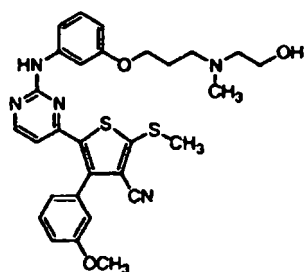
VI-27



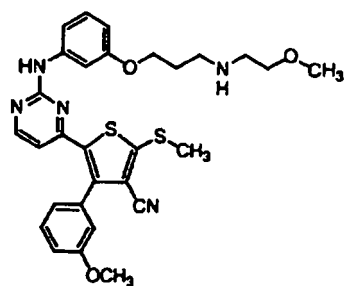
VI-28



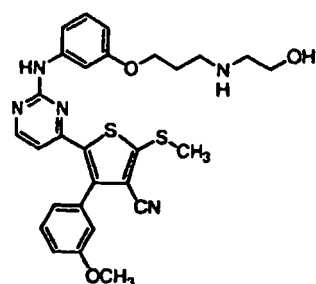
VI-29



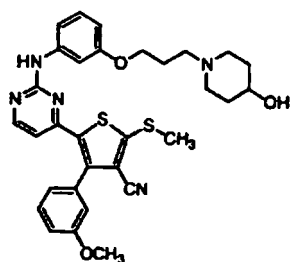
VI-30



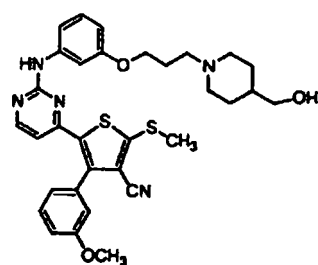
VI-31



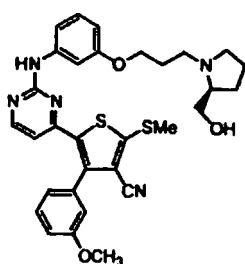
VI-32



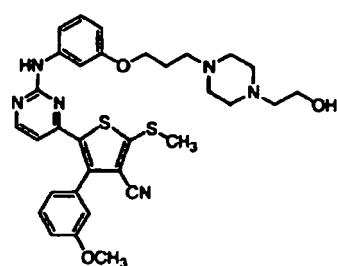
VI-33



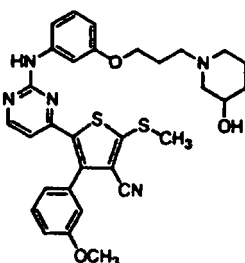
VI-34



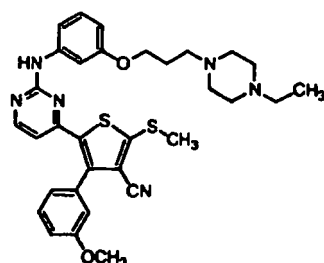
VI-35



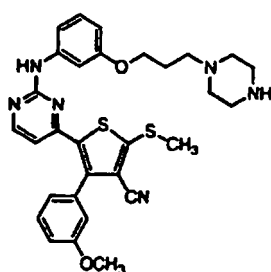
VI-36



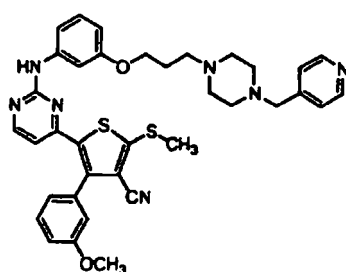
VI-37



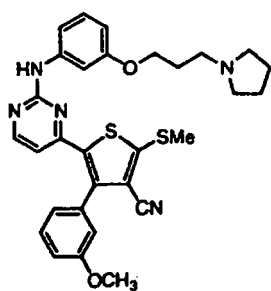
VI-38



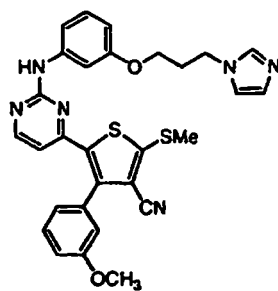
VI-39



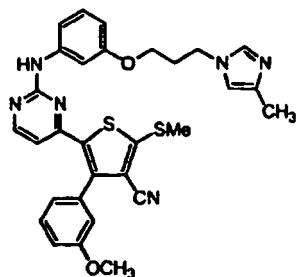
VI-40



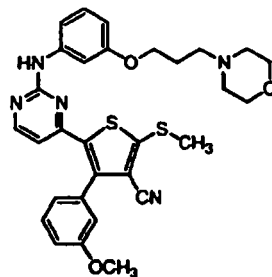
VI-41



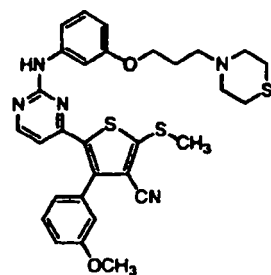
VI-42



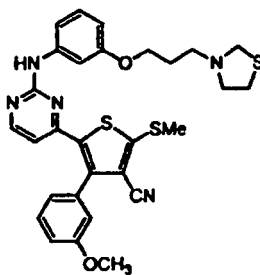
VI-43



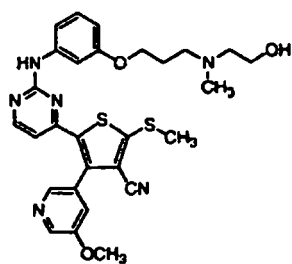
VI-44



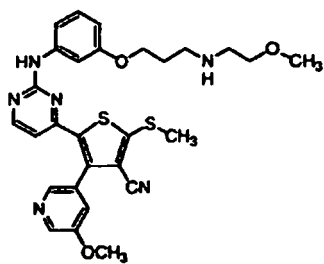
VI-45



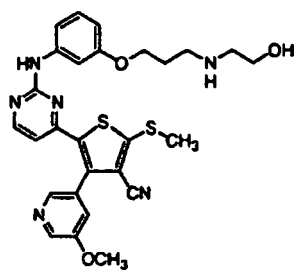
VI-46



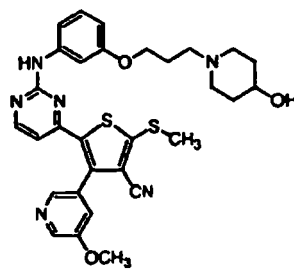
VI-47



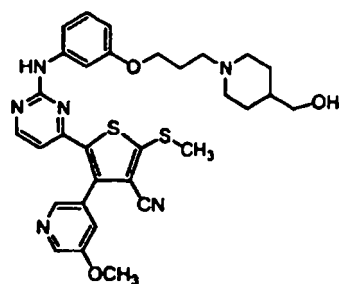
VI-48



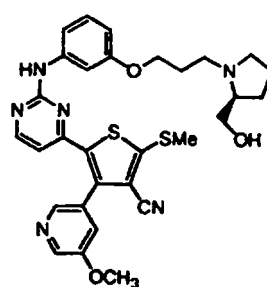
VI-49



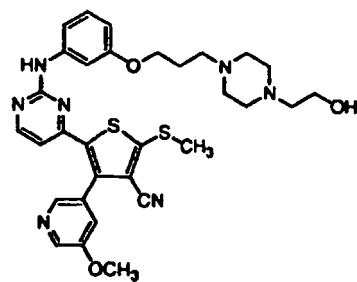
VI-50



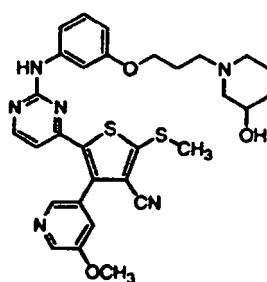
VI-51



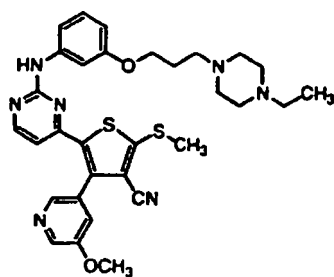
VI-52



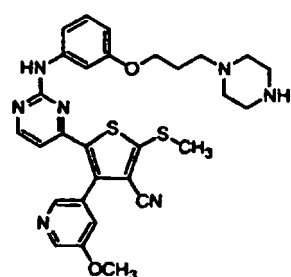
VI-53



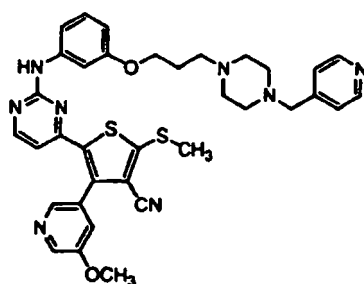
VI-54



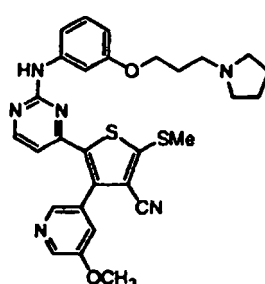
VI-55



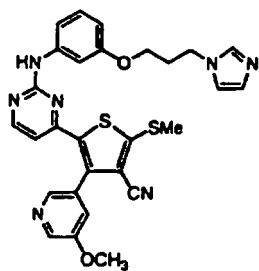
VI-56



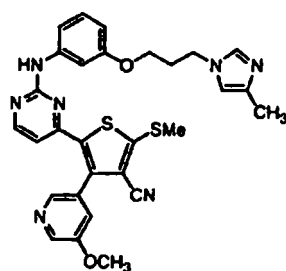
VI-57



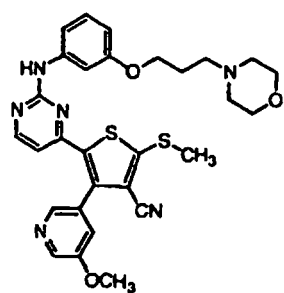
VI-58



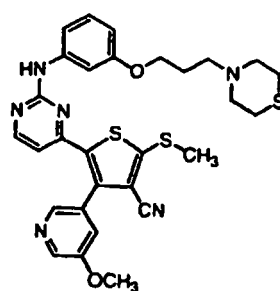
VI-59



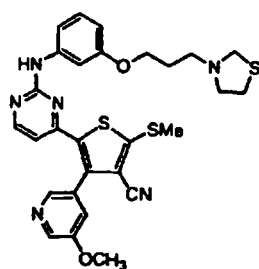
VI-60



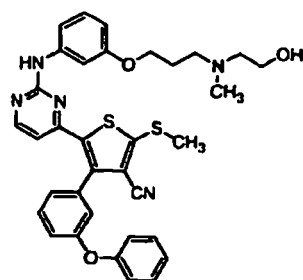
VI-61



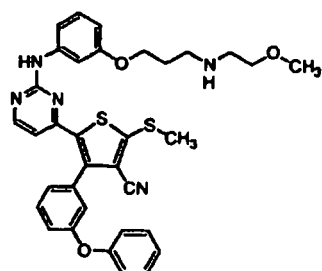
VI-62



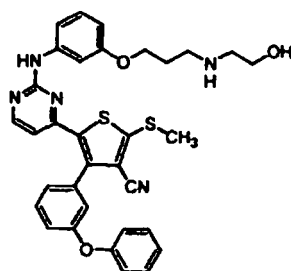
VI-63



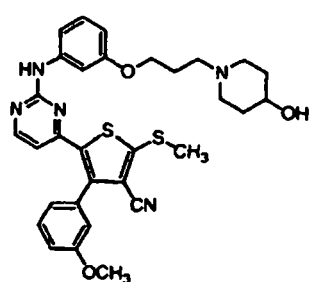
VI-64



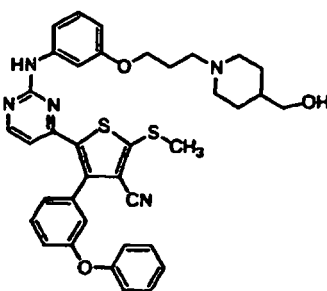
VI-65



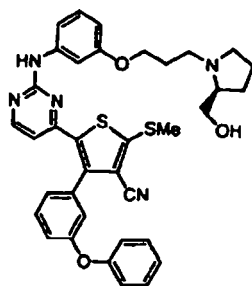
VI-66



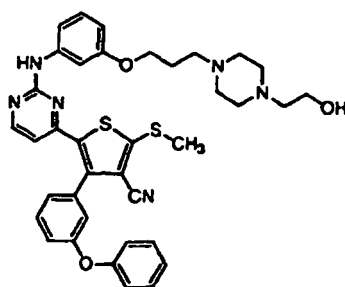
VI-67



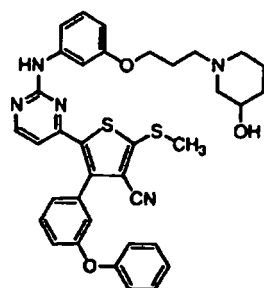
VI-68



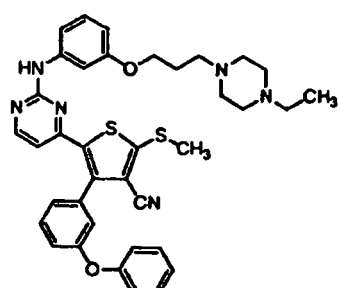
VI-69



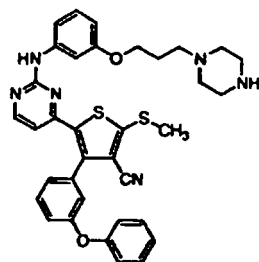
VI-70



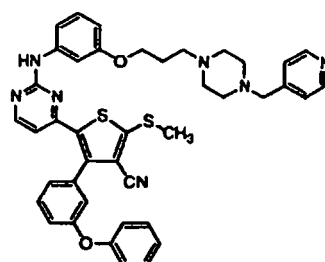
VI-71



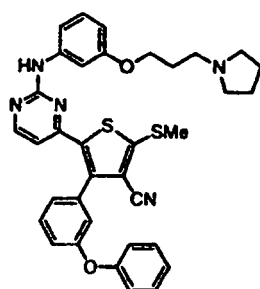
VI-72



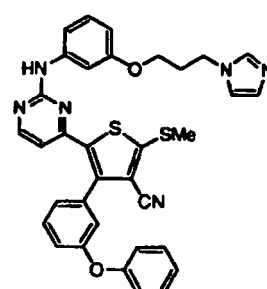
VI-73



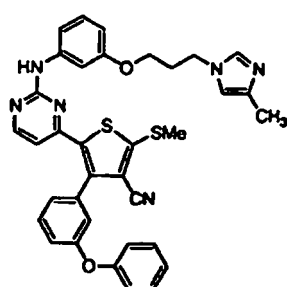
VI-74



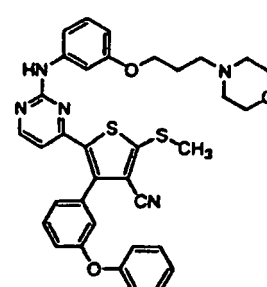
VI-75



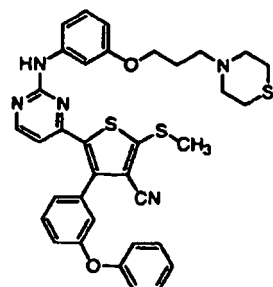
VI-76



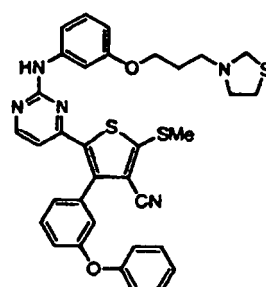
VI-77



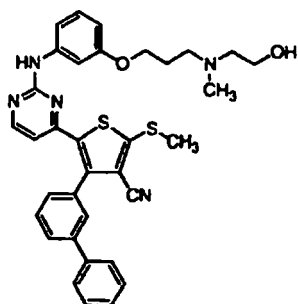
VI-78



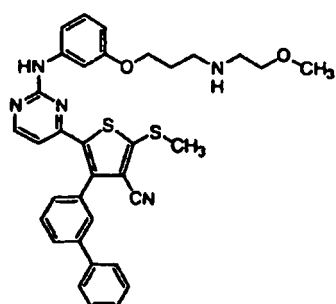
VI-79



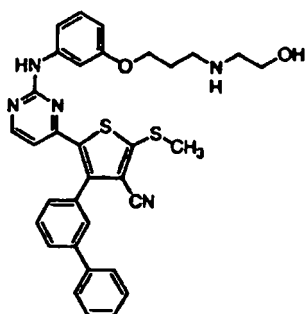
VI-80



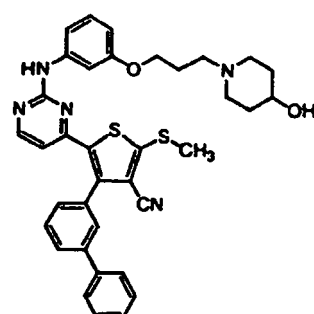
VI-81



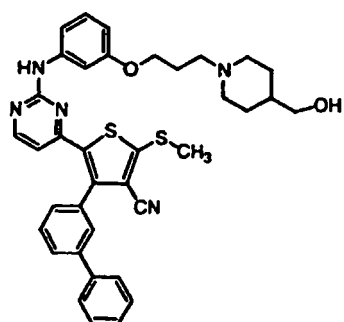
VI-82



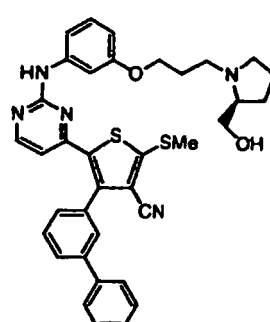
VI-83



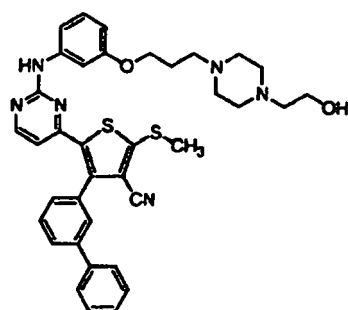
VI-84



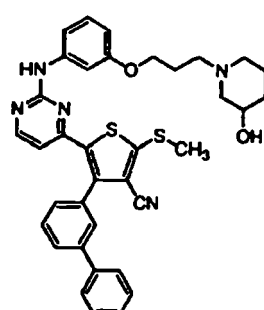
VI-85



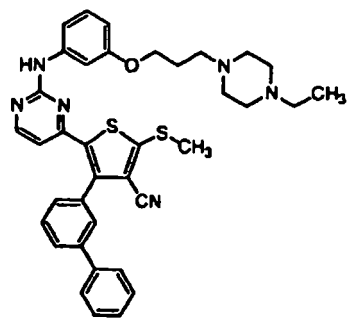
VI-86



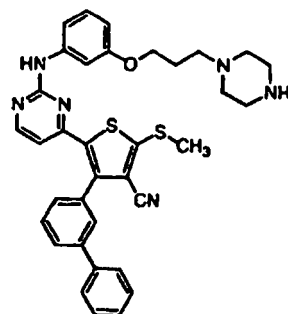
VI-87



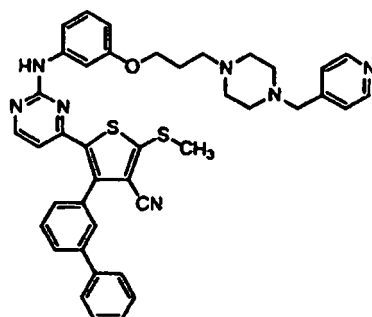
VI-88



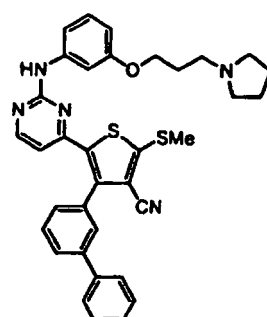
VI-89



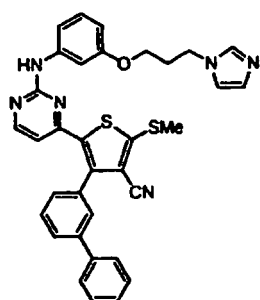
VI-90



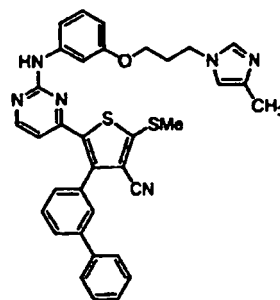
VI-91



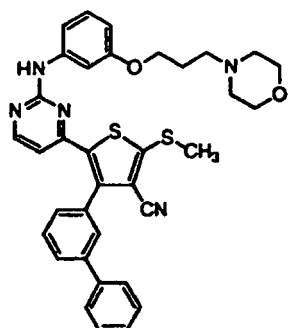
VI-92



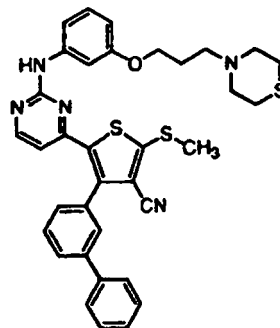
VI-93



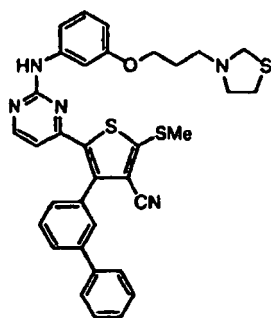
VI-94



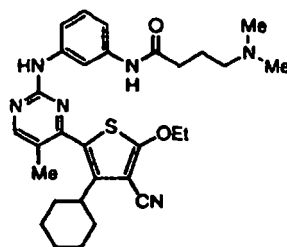
VI-95



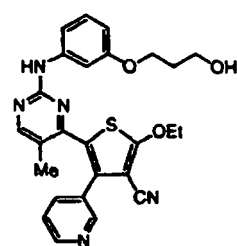
VI-96



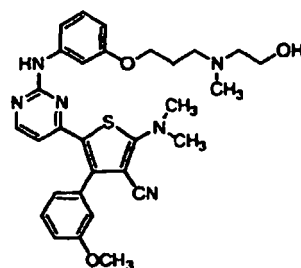
VI-97



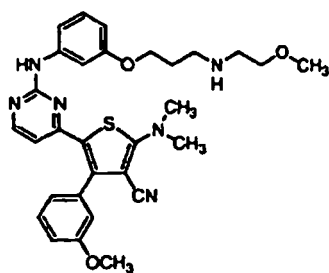
VI-98



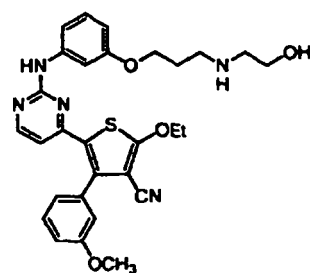
VI-99



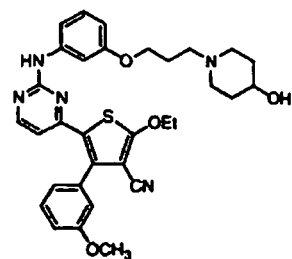
VI-100



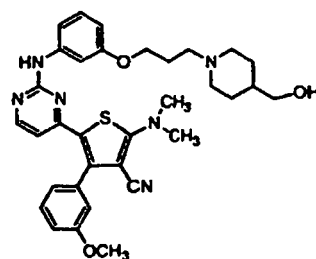
VI-101



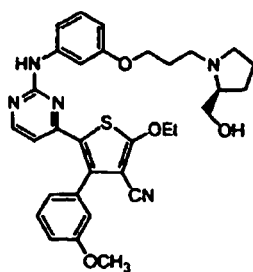
VI-102



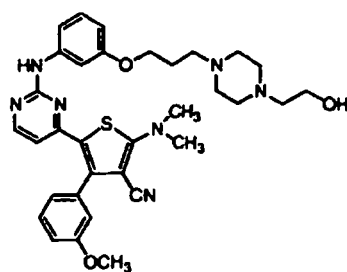
VI-103



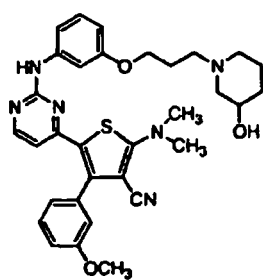
VI-104



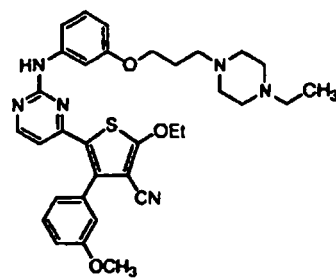
VI-105



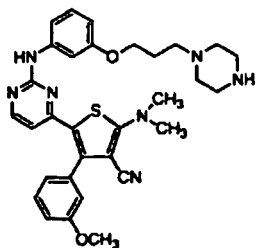
VI-106



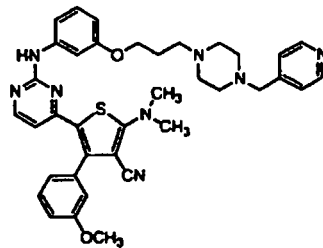
VI-107



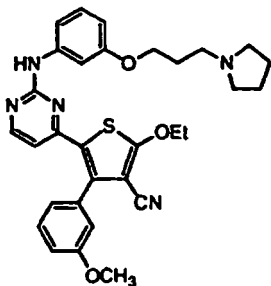
VI-108



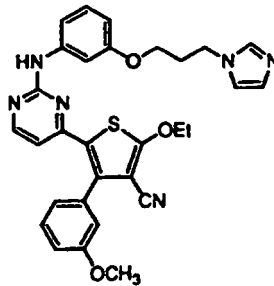
VI-109



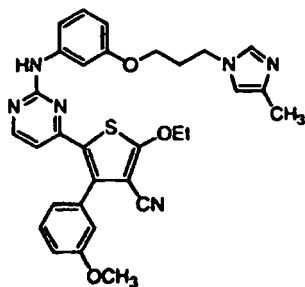
VI-110



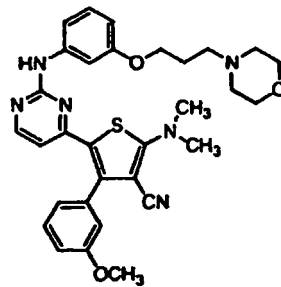
VI-111



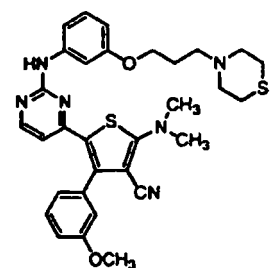
VI-112



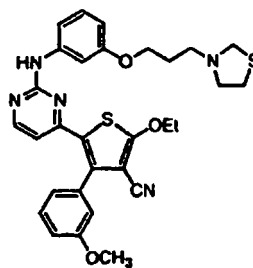
VI-113



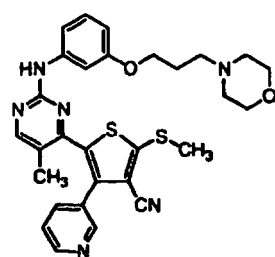
VI-114



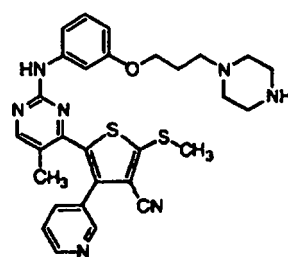
VI-115



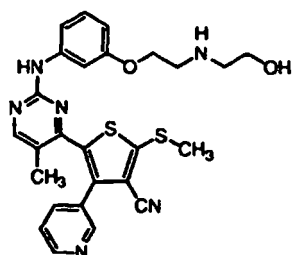
VI-116



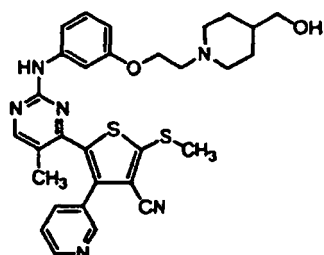
VI-117



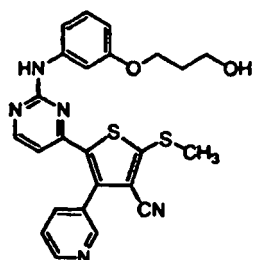
VI-118



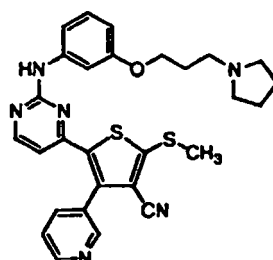
VI-119



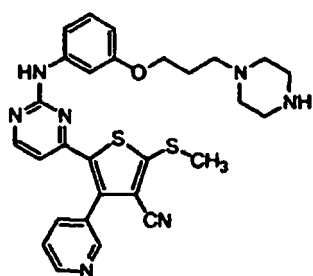
VI-120



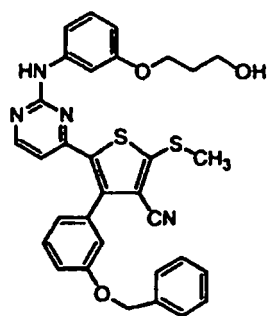
VI-121



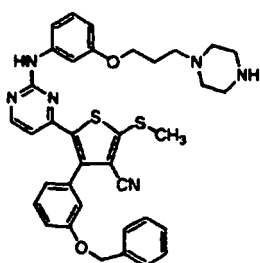
VI-122



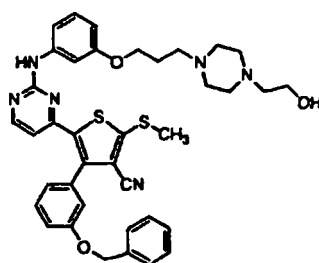
VI-123



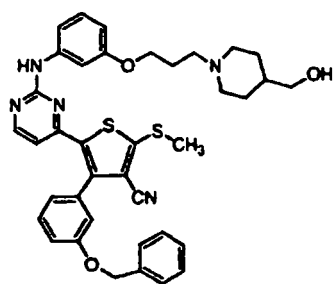
VI-124



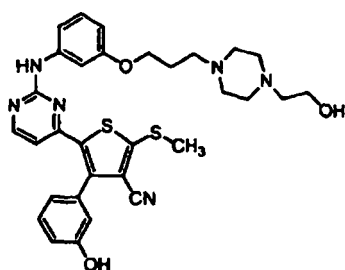
VI-125



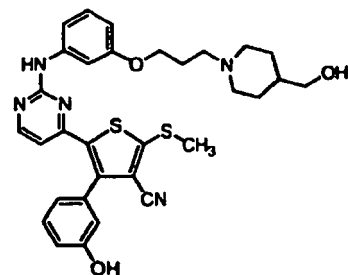
VI-126



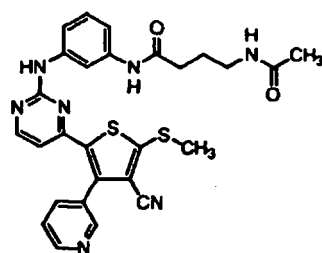
VI-127



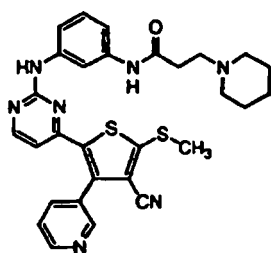
VI-128



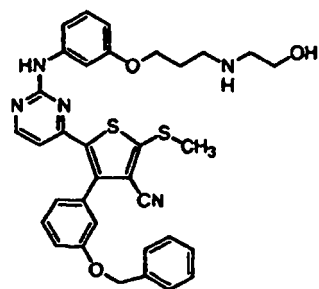
VI-129



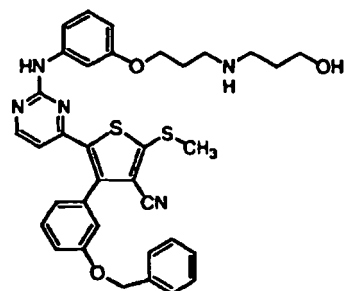
VI-130



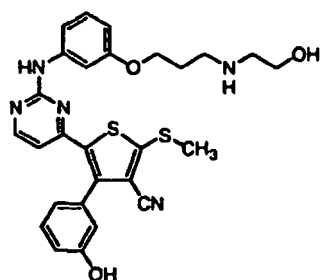
VI-131



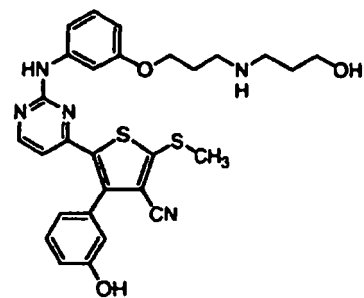
VI-132



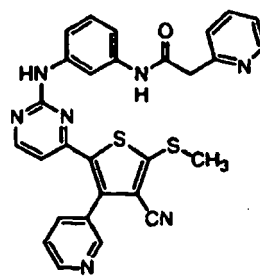
VI-133



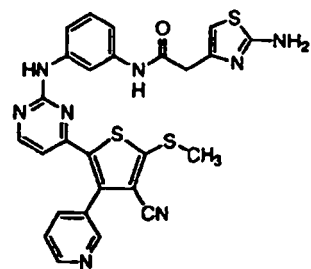
VI-134



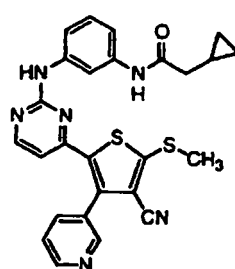
VI-135



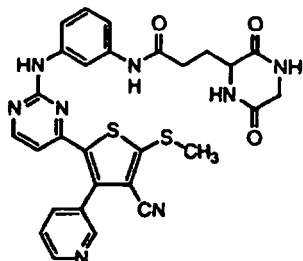
VI-136



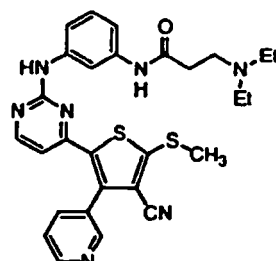
VI-137



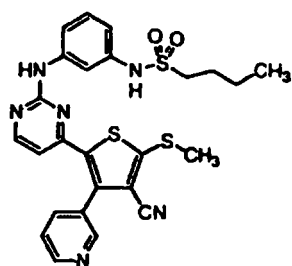
VI-138



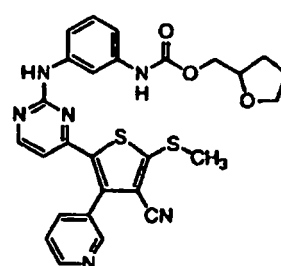
VI-139



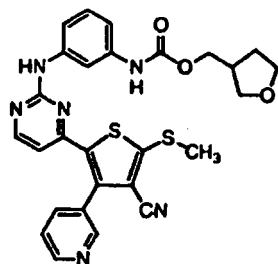
VI-140



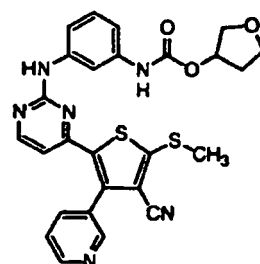
VI-141



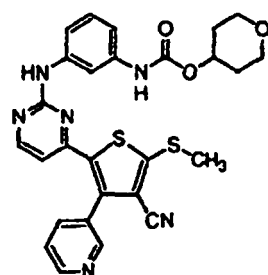
VI-142



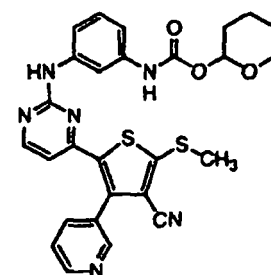
VI-143



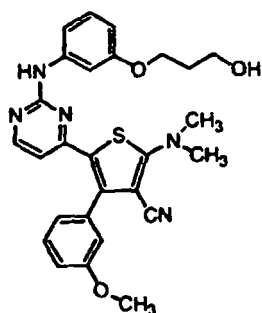
VI-144



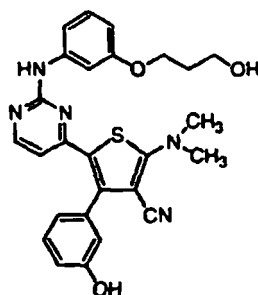
VI-145



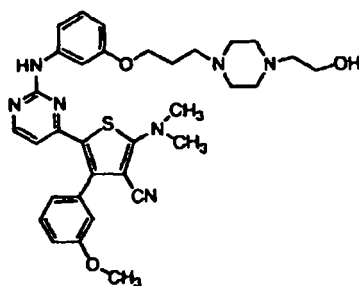
VI-146



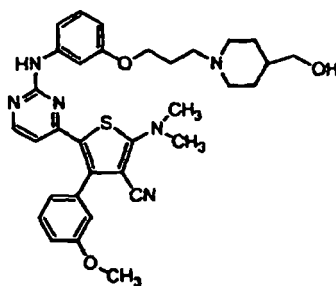
VI-147



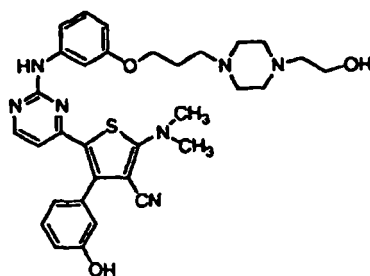
VI-148



VI-149



VI-150



VI-151

17. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende adicionalmente un agente terapéutico seleccionado de un agente antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar una enfermedad del hígado, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar la diabetes o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición de acuerdo con la reivindicación 17, para el uso en la inhibición de la actividad de quinasas JNK, Lck o Src en una muestra biológica.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, para el uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad o un estado mediados por JNK, Lck o Src en un paciente.

21. Una composición de acuerdo con la reivindicación 17, para el uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, un trastorno óseo destructivo, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una enfermedad neurodegenerativa, alergia, reperfusión/isquemia en la apoplejía, ataque cardíaco, un trastorno angiogénico, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación de plaquetas inducida por trombina o un estado asociado con citoquinas proinflamatorias.

22. Una composición de acuerdo con la reivindicación 21, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria seleccionada de pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, alergias o síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

23. Una composición de acuerdo con la reivindicación 21, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad autoinmune seleccionada de glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis o enfermedad del injerto contra el huésped.
24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 21, para el uso en el tratamiento o la prevención de trastornos óseos destructivos seleccionados de osteoartritis, osteoporosis o trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple.
25. Una composición de acuerdo con la reivindicación 21, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad proliferativa seleccionada de leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi o mieloma múltiple.
26. Una composición de acuerdo con la reivindicación 21, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa seleccionada de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral o una enfermedad neurodegenerativa provocada por lesión traumática, neurotoxicidad inducida por glutamato o hipoxia.
27. Una composición de acuerdo con la reivindicación 21, para el uso en el tratamiento o la prevención de isquemia/reperfusión en la apoplejía o isquemia de miocardio, isquemia renal, ataques cardíacos, hipoxia de órganos o agregación de plaquetas inducida por trombina.
28. Una composición de acuerdo con la reivindicación 21, para el uso en el tratamiento o la prevención de un estado asociado con la activación de células T o respuestas inmunes patológicas.
29. Una composición de acuerdo con la reivindicación 21, para el uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno angiogénico seleccionado de tumores sólidos, neurovascularización ocular o hemangiomas infantiles.
30. Una composición de acuerdo con la reivindicación 20, para el uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad mediada por JNK, Lck o Src, en donde dicha enfermedad se selecciona de hipercalcemia, restenosis, osteoporosis, osteoartritis, tratamiento sintomático de metástasis óseas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, psoriasis, lupus, enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedad de hipersensibilidad mediada por células T, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, trastorno pulmonar obstructivo crónico, dermatitis de contacto, cáncer, enfermedad de Paget, asma, lesión isquémica o por reperfusión, enfermedad alérgica, dermatitis atópica o rinitis alérgica.
31. Una composición de acuerdo con la reivindicación 30, para el uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad mediada por JNK, Lck o Src, en donde dicha enfermedad se selecciona de hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis o tratamiento sintomático de metástasis óseas.
32. Una composición de acuerdo con la reivindicación 20, para el uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad mediada por JNK, Lck o Src, en donde dicha enfermedad se selecciona de enfermedades autoinmunes, alergias, artritis reumatoide y leucemia.
33. Una composición de acuerdo con la reivindicación 20, usada con un agente terapéutico adicional seleccionado de un agente antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar una enfermedad del hígado, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar la diabetes o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia, en donde
dicho agente terapéutico adicional se administra junto con dicha composición como una forma de dosificación simple o separadamente de dicha composición como parte de una forma de dosificación múltiple.
34. Una composición para revestir un dispositivo implantable, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador adecuado para revestir dicho dispositivo implantable.
35. Un dispositivo implantable revestido con una composición de acuerdo con la reivindicación 34.