



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 289 349**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03786582 .1**

(86) Fecha de presentación : **04.11.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1562938**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

(54)

Título: **Derivados de heteroaril-pirimidina como inhibidores de Jak.**

(30)

Prioridad: **04.11.2002 US 423579 P**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

(73)

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

(72)

Inventor/es: **Bethiel, Randy, S. y**
Ledeboer, Mark

(74)

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de heteroaril-pirimidina como inhibidores de Jak.

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad según la norma 35 U.S.C. 119(e) para la solicitud provisional número 60/423,579, presentada el 4 de noviembre de 2002, titulada "Composiciones útiles como inhibidores de Jak y otras proteínas quinasas", cuyo contenido completo se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva.

10 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de proteínas quinasas. La invención proporciona también composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y métodos para usar las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

Antecedentes de la invención

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha estado considerablemente ayudada en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con las enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido el objeto de un estudio intensivo son las proteínas quinasas.

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

Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales provocadas por acontecimientos mediados por proteínas quinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. Consecuentemente, ha habido un esfuerzo sustancial en la química de las medicinas para encontrar inhibidores de proteínas quinasas que sean eficaces como agentes terapéuticos.

Las quinasas de Janus (JAK) son una familia de tirosinas quinasas que consisten en JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK desempeñan una función crítica en la señalización de citoquinas. Los sustratos en dirección descendente de la familia de JAK de quinasas incluyen el transductor y activador de señales de proteínas de transcripción (STAT). La señalización de JAK/STAT ha estado implicada en la mediación de muchas respuestas inmunes anormales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes como rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en enfermedades malignas sólidas y hematológicas como leucemias y linfomas. Ha sido investigada la intervención farmacéutica en la trayectoria de JAK/STAT [*Frank Mol. Med.* 5, 432-456 (1999) & Seidel, *et al*, *Oncogene* 19, 2645-2656 (2000)].

La JAK1, JAK2, y TYK2 son ubicuamente expresadas mientras que la JAK3 es predominantemente expresada en células hematopoyéticas. La JAK3 se une exclusivamente a la cadena gamma de receptores de citoquinas comunes (γ_c) y es activada por IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, y IL-15. La proliferación y supervivencia de mastocitos de murina inducidas por IL-4 y IL-9 han mostrado de hecho, que son dependientes de la señalización de JAK3 y γ_c [Suzuki *et al*, *Blood* **96**, 2172-2180 (2000)].

La reticulación de los receptores de inmunoglobulina (Ig) E con afinidad elevada por mastocitos sensibilizados conduce a una liberación de mediadores proinflamatorios, que incluyen un cierto número de citoquinas vasoactivas que dan lugar a reacciones alérgicas o de hipersensibilidad inmediata (tipo I) [Gordon *et al*, *Nature* **346**, 274-276 (1990) & Galli, *N. Engl. J. Med.*, **328**, 257-265 (1993)]. Ha sido establecida una función crucial para JAK3 en las respuestas de mastocitos mediadas por receptores de IgE *in vitro* y *in vivo* [Malaviya, *et al*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **257**, 807-813 (1999)]. Además, ha sido también descrita la prevención de reacciones de hipersensibilidad de tipo I que incluyen anafilaxis, mediadas por la activación de mastocitos a través de la inhibición de JAK3 [Malaviya *et al*, *J. Biol. Chem.* **274**, 27028-27038 (1999)]. La dirección a diana de mastocitos con inhibidores de JAK3 moduló la desgranulación de mastocitos inhibidores *in vitro* y previno reacciones anafilácticas mediadas por receptores de IgE/antígenos *in vivo*.

Un estudio reciente describió la dirección a diana satisfactoria de JAK3 para la supresión inmune y la aceptación de aloinjertos. El estudio demostró una supervivencia dependiente de la dosis de aloinjerto de corazón de búfalo en

receptores Wistar Furth tras la administración de JAK3, indicando la posibilidad de regular respuestas inmunes no deseadas en el injerto frente a una enfermedad del hospedante [Kirken, *Transpl. Proc.* **33**, 3268-3270 (2001)].

La fosforilación de STAT mediada por IL-4 ha estado implicada como el mecanismo involucrado en las etapas tempranas y tardías de la artritis reumatoide (RA). La sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias en el sinovio y el fluido sinovial de la RA es una característica de la enfermedad. Se ha demostrado que la activación mediada por IL-4 de la trayectoria de IL-4/STAT es mediada a través de las quinasas de Janus (JAK 1 y 3) y que las quinasas JAK asociadas a IL-4 son expresadas en el sinovio de RA [Muller-Ladner, *et al*, *J. Immunol.* **164**, 3894-3901 (2000)].

La esclerosis lateral amiotrófica familiar (FALS) es un trastorno neurodegenerativo fatal que afecta aproximadamente a un 10% de pacientes de ALS. Las tasas de supervivencia de ratones con FALS fueron aumentadas tras un tratamiento con un inhibidor específico de JAK3. Esto sugirió que la JAK desempeña una función en la FALS [Trieu, *et al*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **267**, 22-25 (2000)].

Las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT) son activadas, entre otras, por las quinasas de la familia JAK. Los resultados de un estudio reciente sugirieron la posibilidad de una intervención en la trayectoria de señalización de JAK/STAT dirigiendo a diana quinasas de la familia JAK con inhibidores específicos para el tratamiento de leucemia [Sudbeck, *et al*, *Clin. Cancer Res.* **5**, 1569-1582 (1999)]. Los compuestos específicos para JAK3 se mostró que inhibían el crecimiento clonogénico de las líneas celulares que expresan JAK3 DAUDI, RAMOS, LC1; 19, NALM-6, MOLT-3 y HL-60.

En modelos de animales, las proteínas de fusión TEL/JAK2 han inducido trastornos mieloproliferativos en líneas celulares hematopoyéticas, y la introducción de TEL/JAK2 dio lugar a la inactivación de STAT1, STAT3, STAT5, y el crecimiento independiente de citoquinas [Schwaller, *et al*, *EMBO J.* **17**, 5321-5333 (1998)].

La inhibición de JAK3 y TYK2 suprimió la fosforilación por tirosina de STAT3, e inhibió el crecimiento celular de fungoides de micosis, una forma de linfoma de células T cutáneas. Estos resultados implicaron quinasas de la familia JAK en la trayectoria de JAK/STAT constitutivamente activada que está presente en micosis fungoide [Nielsen, *et al*, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **94**, 6764-6769 (1997)]. Análogamente, STAT3, STAT5, JAK1 y JAK2 se demostró que estaban constitutivamente activadas en el linfoma de células T de ratón caracterizado inicialmente por una sobreexpresión de LCK, implicando así adicionalmente la trayectoria de JAK/STAT en el crecimiento celular anormal [Yu, *et al*, *J. Immunol.* **159**, 5206-5210 (1997)]. Además, la activación de STAT 3 mediada por IL-6 fue bloqueada por un inhibidor de JAK, conduciendo a la sensibilización de las células de mieloma respecto a la apoptosis [Catlett-Falcone, *et al*, *Immunity* **10**, 105-115 (1999)].

Las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) son proteínas quinasas de serina/treonina que consisten en un lóbulo amino-terminal con elevado contenido de láminas β y un lóbulo carboxi-terminal más grande que es altamente α -helicoidal. Las CDK muestran los 11 subdominios compartidos por todas las proteínas quinasas y varían en un intervalo de peso molecular de 33 a 44 kD. Esta familia de quinasas, que incluye CDK1, CDK2, CDK4, y CDK6, requiere la fosforilación en el residuo correspondiente a Thr160 de CDK2 con el fin de que sea completamente activa [Meijer, L., *Drug Resistance Updates*, **3**, 83-88 (2000)].

Cada complejo de CDK esta formado a partir de una subunidad de ciclina reguladora (por ejemplo, ciclina A, B1, B2, D1, D2, D3, y E) una subunidad de quinasa catalítica (por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5 y CDK6). Cada par diferente de quinasa/ciclina funciona para regular las fases diferentes y específicas del ciclo celular conocido como las fases G1, S, G2, y M [Nigg, E., *Nature Reviews*, **2**, 21-32 (2001); Flatt, P., Pietenpol, J., *Drug Metabolism Reviews*, **32**, 283-305 (2000)].

Las CDK han estado implicadas en trastornos de proliferación celular, particularmente en el cáncer. La proliferación celular es un resultado de la desregulación directa o indirecta de división celular y las CDK desempeñan una función crítica en la desregulación de las diversas fases de este ciclo. Por ejemplo, la sobreexpresión de ciclina D1 esta comúnmente asociada con numerosos cánceres humanos que incluyen carcinomas de mamas, colon, hepatocelular y gliomas [Flatt, P., Pietenpol, J., *Drug Metabolism Reviews*, **32**, 283-305 (2000)]. El complejo de CDK2/ciclina E desempeña una función clave en el progreso a partir de las fases tempranas G1 a S del ciclo celular, y la sobreexpresión de ciclina E ha estado asociada con diversos tumores sólidos. Por lo tanto, los inhibidores de ciclinas B1, E o sus CDK asociadas son dianas útiles para la terapia del cáncer [Kaubisch, A., Schwartz, G., *The Cancer Journal*, **6**, 192-212 (2000)].

Las CDK, especialmente la CDK2, desempeñan también una función en el desarrollo de la apoptosis y células T. La CDK2 ha sido identificada como un regulador clave de la apoptosis de timocitos [Williams, O., *et al*, *European Journal of Immunology*, **30**, 709-713 (2000)]. La estimulación de la actividad de quinasas CDK2 está asociada con el progreso de la apoptosis en timocitos, en respuesta a estímulos específicos. La inhibición de la actividad de quinasas CDK2 bloquea esta apoptosis, dando lugar a la protección de timocitos.

Además de regular el ciclo celular y la apoptosis, las CDK están directamente involucradas en el procedimiento de transcripción. Numerosos virus requieren CDKs para su procedimiento de replicación. Ejemplos en los que los inhibidores de CDK restringen la replicación viral incluyen citomegalovirus humanos, virus de herpes y virus zoster de la varicela [Meijer, L., *Drug Resistance Updates*, **3**, 83-88 (2000)].

La inhibición de CDK es útil también para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer. La aparición de filamentos helicoidales emparejados (PHF) asociados con la enfermedad de Alzheimer está provocada por la hiperfosforilación de la proteína tau por CDK5/p25 [Meijer, L., *Drug Resistance Updates*, **3**, 83-88 (2000)].

La JNK es un miembro de la familia de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAP). Las quinasas MAP (MAPK) son activadas por una diversidad de señales que incluyen factores de crecimiento, citoquinas, radiación UV y agentes inductores de estrés. Las MAPK son serina/treonina quinasas y su activación se produce mediante la fosforilación dual de treonina y tirosina en el segmento Thr-X-Tyr en el bucle de activación. Las MAPK fosforilan diversos sustratos que incluyen factores de transcripción, que a su vez regulan la expresión de conjuntos específicos de genes y, por tanto, median una respuesta específica al estímulo.

Tres genes distintos, JNK1, JNK2, JNK3, han sido identificados para esta familia de quinasas, y existen al menos diez isoformas de escisión diferentes de las JNK en células de mamíferos [Gupta *et al.*, *EMBO J.*, **15**, 2760-70 (1996)]. Los miembros de la familia JNK son activados por citoquinas proinflamatorias como factor α de necrosis tumoral (TNF α) e interleucina-1 β (IL-1 β), así como por tensión ambiental, que incluye anisomicina, irradiación UV, hipoxia y choque osmótico [Minden *et al.*, *Biochemica et Biophysica Acta*, **1333**, F85-F104 (1997)].

Los sustratos en dirección descendente de las JNK incluyen factores de transcripción c-Jun, ATF-2, Elk1, p53 y una proteína del dominio de la muestra celular (DENN) [Zhang *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 2586-91 (1998)]. Cada isoforma de JNK se une a estos sustratos con afinidades diferentes, sugiriendo una regulación de las trayectorias de señalización mediante especificidad de sustratos de las diferentes JNK *in vivo* (Gupta *et al.*, *supra*).

Las JNK, junto con otras MAPK, han estado implicadas por tener una función en mediar la respuesta celular al cáncer, agregación plaquetaria inducida por trombina, trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes, muerte celular, alergias, osteoporosis y enfermedad cardíaca. Las dianas terapéuticas relacionadas con la activación de la trayectoria de JNK incluyen leucemia mielogenous crónica (CML), artritis reumatoide, asma, osteoartritis, isquemia, cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

Diversos informes han detallado la importancia de la activación de JNK asociada con la enfermedad hepática 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, la inhibición de JNK puede ser útil para tratar diversos trastornos hepáticos.

Ha sido descrita también una función de la JNK en enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio o fallo cardíaco congestivo, también se ha mostrado que la JNK media respuestas hipertróficas para diversas formas de tensión cardíaca [*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 desempeña también una función en la activación de células T, incluida la activación del promotor IL-2. Por tanto, los inhibidores de JNK pueden tener utilidad terapéutica en la alteración de respuestas inmunes 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)].

Ha sido establecida también una función para la activación de JNK en diversos cánceres, sugiriendo el uso potencial de inhibidores de JNK en el cáncer. Por ejemplo, la JNK constituidamente activada está asociada con la tumorigénesis mediada por HTLV-1 [*Oncogene* **13**, 135-42 (1996)]. La JNK puede desempeñar una función en el sarcoma de Kaposi (KS) porque se cree que los efectos proliferativos de bFGF y OSM sobre células de KS están mediados por su activación de la trayectoria señalizadora de JNK [*J. Clin. Invest.* **99**, 1798-804 (1997)]. Otros efectos proliferativos de otras citoquinas implicadas en la proliferación de KS, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), IL-6 y TNF α , pueden estar mediados también por JNK. Además, la regulación del gen c-jun en células transformadas BCR-ABL se corresponde con la actividad de JNK, sugiriendo una función para los inhibidores de JNK en el tratamiento de la leucemia mielogenous crónica (CML) [*Blood* **92**, 2450-60 (1998)].

La JNK1 y JNK2 están ampliamente expresadas en una diversidad de tejidos. Por el contrario, la JNK3 es selectivamente expresada en el cerebro y en una medida inferior en el corazón y los testículos [Gupta *et al.*, *supra*; Mohit *et al.*, *Neuron* **14**, 67-78 (1995); Martin *et al.*, *Brain Res. Mol. Brain Res.* **35**, 47-57 (1996)]. La JNK3 ha estado asociada a la apoptosis neuronal inducida por ácido kaínico, indicando una función de JNK en la patogénesis de la neurotoxicidad de glutamato. En el cerebro humano adulto, la expresión JNK3 está localizada a una subpoblación de neuronas piramidales en las regiones CA1, CA4 y del subiculum del hipocampo y las capas 3 y 5 de la neocorteza [Mohit *et al.*, *supra*]. Las neuronas CA1 de pacientes con hipoxia aguda mostraron una fuerte inmunorreactividad de JNK3 nuclear en comparación con la tensión ciclotóptica difusa y mínima de las neuronas del hipocampo de tejidos de cerebro de pacientes normales [Zhang *et al.*, *supra*]. Por lo tanto, la JNK3 parece que está involucrada en el deterioro hipóxico e isquémico de neuronas CA1 en el hipocampo.

Además, JNK3 se localiza conjuntamente de forma inmunoquímica con neuronas vulnerables en la enfermedad de Alzheimer [Mohit *et al.*, *supra*]. La rotura del gen de JNK3 provocó la resistencia de los ratones al ácido kaínico agonista de receptores de glutamato excitotóxicos, incluidos los efectos sobre la actividad de los ataques, la actividad

transcripcional de AP-1 y la apoptosis de las neuronas del hipocampo, indicando que la trayectoria señalizadora de JNK3 es un componente crítico en la patogénesis de la neurotoxicidad del glutamato [Yang *et al.*, *Nature*, **389**, 865-870 (1997)].

Basándose en estos descubrimientos, la señalización de JNK, especialmente la de JNK3, ha estado implicada en sectores de enfermedades neurodegenerativas activadas por apoptosis como la enfermedad Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ALS (esclerosis lateral amiotrófica), epilepsia y ataques, enfermedad de Huntington, lesiones de traumas craneales, así como apoplejía isquémica y hemorrágica.

La ZAP-70 es esencial para la señalización de receptores de células T. La expresión de esta tiroxina quinasa está restringida a células T y células asesinas naturales. La importancia de la ZAP-70 en la función de células T ha sido demostrada en pacientes humanos, líneas de células T humanas y ratones. Los pacientes humanos que sufren una forma rara de síndrome de deficiencia combinada grave (SCID) poseen mutaciones homocigóticas en ZAP-70 (examinadas por Elder J. de hematológica/oncológica pediátrica 19(6) 546-550 1997). Estos pacientes tienen una inmunodeficiencia profunda, carecen de células T CD8+ y tienen células T CD4+ que son insensibles a la estimulación mediada por receptores de células T (TCR). A continuación de la activación por TCR, estas células CD4+ muestran defectos graves en la movilización de Ca²⁺, fosforilación de tirosina de sustratos en dirección descendente, proliferación y producción de IL-2 (examinado en la publicación Elder *Pediatric* 39, 743-748). Las células Jurkat humanas que carecen de ZAP-70 proporcionan también aportaciones importantes en la función crítica de ZAP-70 en la señalización de receptores de células T. Un clon de Jurkat (p116) sin proteína ZAP-70 detectable se mostró que tenía defectos en la señalización de receptores de células T, que podían ser corregidos mediante la nueva introducción de wt ZAP-70 (Williams *et al* *Molecular and Cellular Biology* 18 (3), 1388-1399 1998). Estudios en ratones que carecen de ZAP-70 demuestran también una necesidad de ZAP-70 en la señalización de receptores de células T. Los ratones deficientes en ZAP-70 tienen defectos profundos en el desarrollo de células T y la señalización de receptores de células T en timocitos está dificultada (Negishi *et al*, *Nature* 376, 435-438 1995).

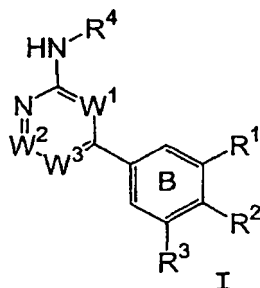
La importancia del dominio de quinasa en la función de ZAP-70 está demostrada por estudios de pacientes humanos y ratones que expresan mutaciones idénticas en el resto de DLAARN en el dominio de quinasa de ZAP-70. La inactivación de la actividad de quinasa por esta mutación da lugar a una señalización defectuosa de receptores de células T (Elder *et al* *J. Immunology* 656-661 2001). La ZAP-70 catalíticamente inactiva (Lys369Arg) era también defectuosa en restablecer la señalización de receptores de células T en un clon de células Jurkat deficiente en ZAP-70 (p116) (Williams *et al* *Molecular and Cellular Biology* 18 (3), 1388-1399 1998).

Consecuentemente, hay una gran necesidad de desarrollar inhibidores de proteínas quinasas de JAK, JNK, CDK y ZAP-70 que sean útiles para tratar diversas enfermedades o estados asociados con la activación de JAK, JNK, CDK y ZAP-70, particularmente considerando los tratamientos inadecuados actualmente disponibles para la mayoría de estos trastornos.

El documento WO 02/102800 describe compuestos de 5-(2-aminipirimidinil-4-il)bencisoxazol que se describe que son inhibidores de proteínas quinasas de mamíferos GSK-3 y JAK.

Sumario de la invención

Se ha encontrado ahora que los compuestos de esta invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son eficaces como inhibidores de proteínas quinasas, JNK, ZAP-70 y CDK. En ciertas realizaciones, estos compuestos son eficaces como inhibidores de proteínas quinasas JAK, JNK, ZAP-70 y CDK. Estos compuestos tienen la fórmula general I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que W¹ es nitrógeno, W² es C-(U)_pR^U, W³ es C-(V)_qR^V y R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen con posterioridad.

Estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas son útiles para tratar o prevenir una diversidad de trastornos, como enfermedad cardíaca, diabetes, enfermedad de Alzheimer, trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos como osteoporosis, trastornos proliferativos, trastornos infecciosos, enfermedades inmunológicamente mediadas y enfermedades virales. Las composiciones son útiles también en métodos para prevenir la muerte celular y la hiperplasia y, por lo tanto,

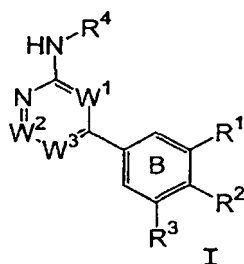
pueden ser usadas para tratar o prevenir la repercusión/isquemia en apoplejía, ataques cardíacos e hipoxia de órganos. Las composiciones son útiles también en métodos para prevenir la agregación plaquetaria inducida por trombinas. Las composiciones son especialmente útiles para trastornos como leucemia mielógena crónica (CML), artritis reumatoide, asma, osteoporosis, isquemia, cáncer, enfermedad hepática que incluye isquemia hepática, enfermedad cardíaca como infarto de miocardio y fallo cardíaco congestivo, estados inmunes patológicos que incluyen activación de células T y trastornos neurodegenerativos.

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

Descripción detallada de la invención

I. Descripción general de los compuestos de la invención

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la cual:

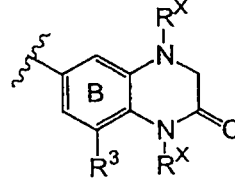
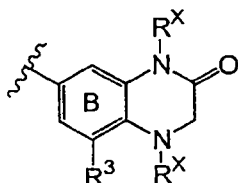
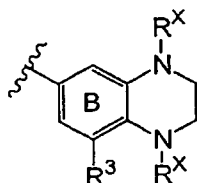
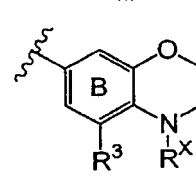
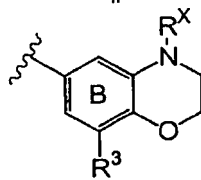
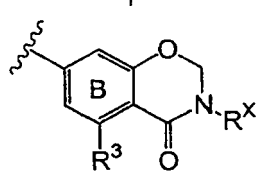
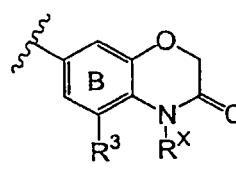
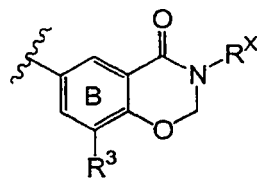
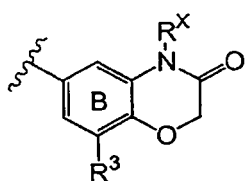
W^1 es nitrógeno, W^2 es $C-(U)_pR^U$ y W^3 es $C-(V)_qR^V$;

p y q son cada una independientemente 0 o 1;

R^U y R^V son cada uno independientemente hidrógeno;

U y V son cada uno independientemente un enlace;

R^1 y R^2 tomados conjuntamente y condensados al anillo B forman un resto cíclico seleccionado entre uno de los siguientes:



en los que cada aparición de R^X es independientemente hidrógeno, QR o Q_nAr^1 ; n es cero o uno;

y Q es una cadena de alquilideno C_{1-4} opcionalmente sustituida en la que una unidad de metileno de Q está opcionalmente sustituida con CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S, o NR;

5 R³ es hidrógeno

R⁴ es Ar¹; y

10 cada aparición de R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_1-C_4 opcionalmente sustituido, o dos R unidos al mismo átomo de nitrógeno se toman opcionalmente de forma conjunta con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

15 Ar¹ es un anillo monocíclico de 5-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillos bicíclico de 8-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde Ar¹ está opcionalmente sustituido con m apariciones independientes de Z-R⁵; en donde m es 0-5, Z es un enlace o es una cadena de alquilideno C_1-C_6 en la que hasta dos unidades de metileno de Z están opcionalmente sustituidas con CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S, o NR; y cada aparición de R⁵ es independientemente hidrógeno, un grupo alifático, heteroalifático, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, halógeno, NO₂, CN, OR, SR, N(R)₂, NRCOR, NRCON(R)₂, NRCO₂R, COR, CO₂R, OCOR, CON(R)₂, OCON(R)₂, SOR, SO₂R, SO₂N(R)₂, NRSO₂R, NRSO₂N(R)₂, COCOR o COCH₂COR.

25 2. Compuestos y definiciones

Los compuestos de esta invención incluyen los anteriormente descritos de forma general, y están adicionalmente ilustrados por las clases, subclases y especies descritas en la presente memoria descriptiva. Como se usan en la presente memoria descriptiva, deben ser aplicadas las siguientes definiciones salvo que se indique otra cosa. Para los fines de esta invención, los elementos químicos son identificados de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica son descritos en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, cuyos contenidos completos se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

35 Como se describen en la presente memoria descriptiva, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, como son ilustrados de forma general con anterioridad, o como son ilustrados mediante las clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que expresión "opcionalmente sustituido" es usada de forma intercambiable con la expresión "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", cuando este preferido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a la sustitución de los radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Salvo que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada parte sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada pueda estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferentemente las que dan lugar a la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a compuestos que no son sustancialmente alterados cuando son sometidos a condiciones que permiten su producción, detección y preferentemente su recuperación o purificación, y son usados para una o más de las finalidades descritas en la presente memoria descriptiva. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que no es sustancialmente alterado cuando es mantenido a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "alifático" o la expresión "grupo alifático", como se usan en la presente memoria descriptiva, significan una cadena hidrocarbonada lineal (es decir, sin ramificar) o ramificada, sustituida o sin sustituir, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en la presente memoria descriptiva "carbociclo" "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Salvo que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. Todavía, en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, e incluso en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C_3-C_8 monocíclico o un hidrocarburo C_8-C_{12} bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula, en el que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillos tiene 3-7 miembros. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alqueno o alquino lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir, y sus híbridos como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alqueno.

El término “heteroalifático”, como se usa en la presente memoria descriptiva, significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están independientemente sustituidos con uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o sin sustituir, ramificados o sin ramificar, ser cíclicos o acíclicos e incluir grupos “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” o “heterocíclicos”.

Los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” o “heterocíclico”, como se usan en la presente memoria descriptiva, significan sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos no aromáticos en los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo independientemente seleccionado. En algunas realizaciones, el grupo “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” o “heterocíclico” tiene tres a catorce miembros del anillo, de los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo independientemente seleccionado entre oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo y cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo.

El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluidas cualquiera de las formas oxidadas de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico, o un nitrógeno sustituible de un anillo aromático, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo sustituido en N).

El término “insaturado”, como se usa en la presente memoria descriptiva significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término “alcoxi” o “tioalquilo” como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, como se definió previamente, unido a la cadena carbonada principal a través de un átomo de oxígeno (“alcoxi”) o azufre (“tioalquilo”).

Los términos “haloalquilo”, “haloalqueno” y “haloalcoxi” significan alquilo, alqueno o alcoxi, que en su caso pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógenos. El término “halógeno” significa F, Cl, Br o I.

El término “arilo” usado solo o como parte de un resto mayor como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo” se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, de los que al menos un anillo en el sistema es aromático y en los que cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo. El término “arilo” puede ser usado de forma intercambiable con la expresión “anillo de arilo”. El término “arilo” se refiere también a sistemas de anillos de heteroarilo como se definen con posterioridad.

El término “heteroarilo”, usado solo o como parte de un resto mayor en “heteroaralquilo” o “heteroarilalcoxi”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, de los que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo. El término “heteroarilo” puede ser usado de forma intercambiable con la expresión “anillo de heteroarilo” o el término “heteroaromático”.

Un grupo arilo (incluidos aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluidos heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes y, por tanto, puede estar “opcionalmente sustituido”. Salvo que se defina otra cosa con anterioridad y en la presente memoria descriptiva, los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo son seleccionados generalmente entre halógeno; -R^o; -OR^o; -SR^o; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -(CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -NO₂; -CN; -N(R^o)₂; -NR^oC(O)R^o; -NR^oC(S)R^o; -NR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oC(S)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(S)R^o; -C(O)N(R^o)₂; -C(S)N(R^o)₂; -OC(O)N(R^o)₂; -OC(O)R^o; -C(O)N(OR^o)R^o; -C(NOR^o)R^o; -S(O)₂R^o; -S(O)₃R^o; -SO₂N(R^o)₂; -S(O)R^o; -NR^oSO₂N(R^o)₂; -NR^oSO₂R^o; -N(OR^o)R^o; -C=(NH)-N(R^o)₂; -P(O)₂R^o; -PO(R^o)₂; -OPO(R^o)₂; -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R^o; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -(CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; o -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; en que cada aparición independiente de R^o se selecciona entre hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir, fenilo, -O(Ph) o -CH₂(Ph) o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independiente de R^o, o el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomados conjuntamente con el (o los) átomo(s) a los que está(n) unido(s) cada grupo R^o, forman un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado o un anillo bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^o se seleccionan entre NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(halo-alifático C₁₋₄) o halo-alifático C₁₋₄, en los que cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ anteriores de R^o está sin sustituir.

Un grupo alifático o heteroalifático o un anillo heterocíclico no aromático, puede contener uno o más sustituyentes y, por tanto, puede estar “opcionalmente sustituido”. Salvo que se defina otra cosa con anterioridad y en la presente memoria descriptiva, los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático, se seleccionan entre los anteriormente citados para el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo e incluyen adicionalmente los siguientes: R^o; =O, =S, =NNHR^{*}, =NN(R^{*})₂,

$=\text{NNHC(O)R}^*$, $=\text{NNHCO}_2(\text{alquilo})$, $=\text{NNHSO}_2(\text{alquilo})$, o $=\text{NR}^*$, en que cada R^* se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

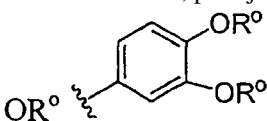
Salvo que se defina otra cosa con anterioridad y en la presente memoria descriptiva, los sustituyentes opcionales en el átomo de nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan generalmente entre $-\text{R}^+$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C(O)R}^+$, $-\text{CO}_2\text{R}^+$, $-\text{C(O)C(O)R}^+$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}^+$, $-\text{SO}_2\text{R}^+$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C(=S)N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C(=NH)-N}(\text{R}^+)_2$, o $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$; en donde R^+ es hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-\text{O}(\text{Ph})$ opcionalmente sustituido, $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ opcionalmente sustituido, $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$ opcionalmente sustituido; $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$ opcionalmente sustituido; o un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir que tiene 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R^+ en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomadas conjuntamente con el (o los) átomo(s) a los que está unido cada grupo R^+ forman un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, de 3-12 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

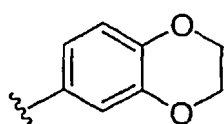
Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el grupo fenilo de R^+ se seleccionan entre NH_2 , $\text{NH}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH , $\text{O}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, NO_2 , CN , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{O}(\text{halo-alifático } \text{C}_{1-4})$ o halo-alifático C_{1-4} , en los que cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R^+ está sin sustituir.

La expresión “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 y tiene dos puntos de unión al resto de la molécula.

Como se detalló anteriormente en algunas realizaciones dos apariciones independientes de R^o (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable análogamente definida en la presente memoria descriptiva), se toman conjuntamente con el (o los) átomo(s) a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Ejemplos de anillos que se forman cuando se toman conjuntamente dos apariciones independientes de R^o (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable análogamente definida en la presente memoria descriptiva), con el (o los) átomo(s) a los que cada variable está unida incluyen, pero sin limitación los siguientes: a) dos apariciones independientes de R^o (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable análogamente definida en la presente memoria descriptiva), que están unidos al mismo átomo de carbono y se toman conjuntamente con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, $\text{N}(\text{R}^o)_2$, en donde las dos apariciones de R^o se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piridin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^o (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable análogamente definida en la presente memoria descriptiva), que están unidas a átomos diferentes y se toman conjuntamente con esos dos átomos para formar un anillo, por ejemplo, en el que el grupo fenilo está sustituido con dos apariciones, estas dos

apariciones de , se toman conjuntamente con los átomos de oxígeno a los que están unidos

para formar un anillo que contiene oxígeno de 6 miembros: .

Se apreciará que se puede formar una diversidad de otros anillos cuando dos apariciones independientes de R^o (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable análogamente definida en la presente memoria descriptiva) son tomadas conjuntamente con el (o los) átomo(s) a los que está unida cada variable, y que los ejemplos anteriormente detallados no está previsto que sean limitativos.

Salvo que se establezca otra cosa, las estructuras expuestas en la presente memoria descriptiva está previsto que incluyan todas las formas isómeras (por ejemplo, enantiómeras, diastereómeras y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, e isómeros de enlaces dobles (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos únicos así como las mezclas enantiómeras, diastereómeras y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Salvo que se establezca otra cosa, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, salvo que se establezca otra cosa, las estructuras expuestas en la presente memoria descriptiva está previsto también que incluyan compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto en cuanto a la sustitución de hidrógeno con deuterio o tritio o la sustitución de un átomo de carbono con un átomo de carbono enriquecido en C^{13} o C^{14} , están dentro del alcance de esta invención. Estos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos.

3. Descripción de ejemplos de compuestos

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula I anterior incluyen los compuestos en los que R^1 y R^2 tomados conjuntamente representan el heterociclo I anteriormente expuesto.

En ciertas realizaciones, los ejemplos de sustituyentes, R^X , para el átomo de nitrógeno del heterociclo I, se seleccionan entre hidrógeno y un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^X es hidrógeno, etilo, metilo, propilo, n-butilo, terc-butilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $N(R)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con Ar^1 todavía, en otras realizaciones, R^X es hidrógeno, metilo o alquilo C_{1-2} sustituido con un grupo seleccionado entre felino opcionalmente sustituido, piridilo, morfolino, piperidinilo o piperazinilo.

En otras ciertas realizaciones, los ejemplos de compuestos de fórmula I anterior incluyen los compuestos en los que R^3 es hidrógeno o halógeno.

En otras ciertas realizaciones, R^3 es hidrógeno.

En otras realizaciones R^4 es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo. Todavía en otras realizaciones, R^4 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

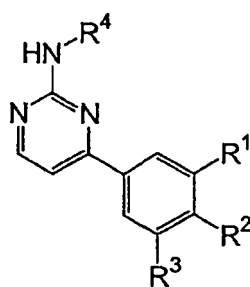
Los ejemplos de sustituyente R^4 se seleccionan independientemente entre $Z-R^5$, en donde cada aparición de Z es independientemente un enlace o una cadena de alquilideno C_{1-6} en la que una unidad de metileno de Z está sustituida con -O-, -S-, -SO₂- o -NH-; y cada aparición de R^5 es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , halógeno, NO₂, OR, $N(R)_2$ o fenilo opcionalmente sustituido, piridilo o piridinilo. En otras realizaciones, cada aparición de ZR^5 es independientemente Cl, F, Br, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, nitro, CN, OMe, OEt, CF₃, NH₂, fenilo, bencilo, benciloxi, OH, metileno-dioxi, SO₂NH₂, CONH₂, CO₂Me, fenoxi, O-piridinilo, SO₂-fenilo, nitrofenoxi, aminofenoxi, S-dimetilpirimidina, NH-fenilo, NH-metoxi fenilo, piridinilo, aminofenilo, fenol, cloro-fluorofenilo, dimetilaminofenilo, CF₃-fenilo, dimetilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, metoxifenoxi, clorofenoxi, etoxifenoxi o fluorofenoxi.

En ejemplos de realizaciones, m es 0, 1 ó 2 y R^4 está sustituido con 0, 1 ó 2 apariciones de ZR^5 .

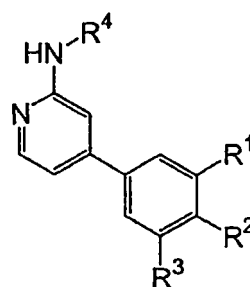
Todavía, en otras realizaciones, W^1 es nitrógeno, W^2 es $C-(U)_pR^U$, y W^3 es $C-(V)_qR^V$. Todavía, en otras realizaciones, W^1 es nitrógeno, W^2 es $C-(U)_pR^U$, y W^3 es $C-(V)_qR^V$. Todavía, en otras realizaciones W^1 es nitrógeno, W^2 y W^3 son cada uno CH.

Ejemplos de grupos $(U)_pR^U$, y $(V)_qR^V$ de formula I, y sus clases y subclases como se definen en la presente memoria descriptiva, son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno. En otras realizaciones, los grupos $(U)_pR^U$, y $(V)_qR^V$ son cada uno independientemente hidrógeno. Todavía, en otras realizaciones, $(U)_pR^U$ y $(V)_qR^V$ son cada uno hidrógeno.

En ciertos ejemplos de realizaciones, para compuestos de formula I descrita directamente con anterioridad, W es N o CH y tienen las estructuras de las formulas Ia y Ib siguientes:



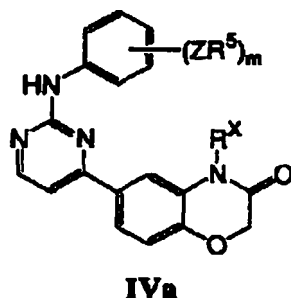
Ia



Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron generalmente con anterioridad y en las clases y subclases descritas en la presente memoria descriptiva.

Todavía, en otras realizaciones, R^3 es hidrógeno y R^1 y R^2 tomados conjuntamente y condensados con el anillo B representan el heterociclo i y los compuestos tienen la estructura general de la fórmula IVa:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que m es 0-5 y R^1 , R^2 , R^3 , Z y R^5 son como se definieron generalmente con anterioridad y en las clases y subclases descritas en la presente memoria descriptiva.

Ciertas subclases de los compuestos que anteceden son descritas más en detalle con posterioridad. Se apreciará que, para cada uno de los compuestos generalmente descritos con anterioridad (formula I) y sus clases (por ejemplo, fórmula IVa), puede ser utilizada cualquier combinación de los subconjuntos expuestos con posterioridad para cada variable, para describir ejemplos de subclases de la invención. En particular, ciertos subconjuntos preferidos incluyen, pero sin limitación, los siguientes compuestos en los cuales:

i) R^1 y R^2 tomados conjuntamente representan el heterociclo i expuesto con anterioridad, en el que R^X se define según uno de los siguientes grupos:

- a. hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;
- b. hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *n*-butilo, terc-butil, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $N(R)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con Ar^1 ; o
- c. hidrógeno, metilo, o alquilo C_{1-2} sustituido con un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, piridilo, morfolino, piperidinilo o piperazinilo.

ii) R^3 es hidrógeno;

iii) R^4 se define según uno de los siguientes grupos:

- a. un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo; o
- b. un grupo fenilo opcionalmente sustituido;

iv) W^1 , W^2 y W^3 se definen según uno de los siguientes grupos:

- a. W^1 es nitrógeno, W^2 es $C-(U)_pR^u$ y W^3 es $C-(V)_qR^v$; o
- b. W^1 es nitrógeno y W^2 y W^3 son cada uno CH; y

v) los grupos $(U)_pR^u$ y $(V)_qR^v$ son definidos según uno de los siguientes grupos:

- a. hidrógeno,
- b. los dos grupos $(U)_pR^u$ y $(V)_qR^v$ son hidrógeno.

Se apreciará que para los subconjuntos directamente descritos con anterioridad, en ciertos ejemplos de realizaciones cada aparición de R^4 es independientemente seleccionada entre $Z-R^5$, en donde cada aparición de Z es independientemente un enlace o una cadena de alquilideno C_{1-6} en donde una unidad de metileno de Z está opcionalmente sustituida con -O-, -S-, -SO₂- o -NH-; y cada aparición de R^5 es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , halógeno, NO₂, OR, $N(R)_2$ o fenilo opcionalmente sustituido, piridilo o piridinilo. En otras realizaciones, cada aparición de ZR^5 es independientemente Cl, F, Br, metilo, etilo, *t*-butilo, isopropilo, ciclopropilo, nitro, CN, OMe, OEt, CF₃, NH₂, fenilo, bencilo, benciloxi, OH, metileno-dioxi, SO₂NH₂, CONH₂, CO₂Me, fenoxi, O-piridinilo, SO₂-fenilo, nitrofenoxi, aminofenoxi, S-dimetilpirimidina, NH-fenilo, NH-metoxifenilo, piridinilo, aminofenilo, fenol, cloro-fluoro-fenilo, dimetilaminofenilo, CF₃-fenilo, dimetilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, metoxifenoxi, clorofenoxi, etoxifenoxi o fluorofenoxi.

En otras ciertas realizaciones, m es 0, 1 ó 2 y R^4 está sustituido con 0, 1 ó 2 apariciones de ZR_5 .

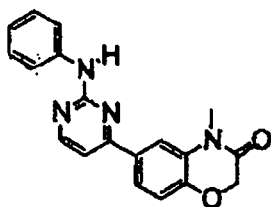
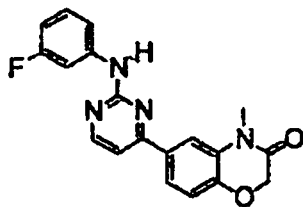
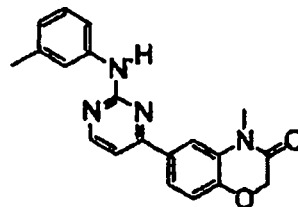
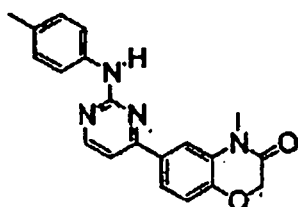
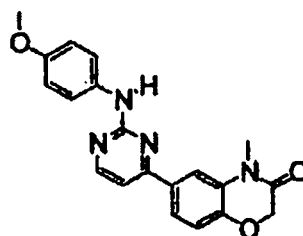
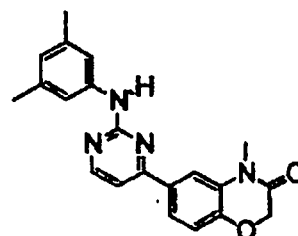
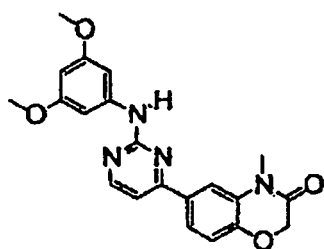
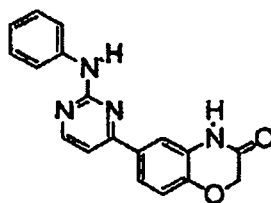
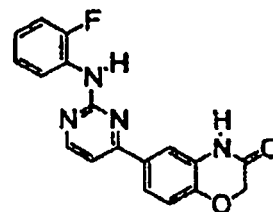
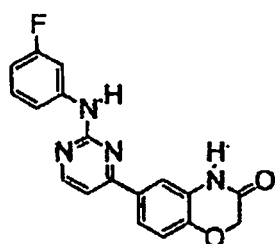
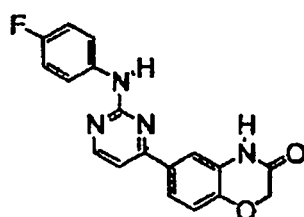
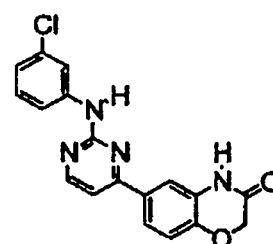
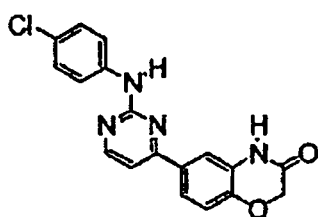
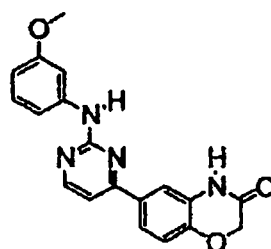
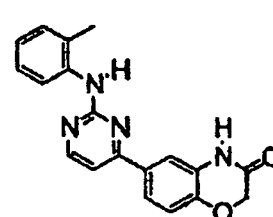
Todavía, en otras realizaciones, los compuestos tienen la fórmula IVa, R^X es hidrógeno un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; m es 0, 1 ó 2; y ZR^5 es Cl, F, Br, metilo, etilo, *t*-butilo, isopropilo, ciclopropilo, nitro, CN, OMe, OEt, CF₃, NH₂, fenilo, bencilo, benciloxi, OH, metileno-dioxi, SO₂NH₂, CONH₂, CO₂Me, fenoxi, O-piridinilo,

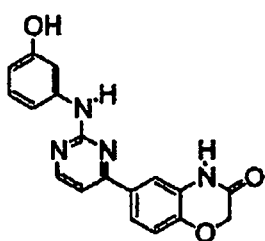
lo, SO₂-fenilo, nitrofenoxi, aminofenoxi, S-dimetilpirimidina, NH-fenilo, NH-metoxifenilo, piridinilo, aminofenilo, fenol, cloro-fluoro-fenilo, dimetilaminofenilo, CF₃-fenilo, dimetilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, metoxifenoxi, clorofenoxi, etoxifenoxi o fluorofenoxi.

5 Ejemplos representativos de compuestos de fórmula IVa se exponen a continuación en la Tabla 1.

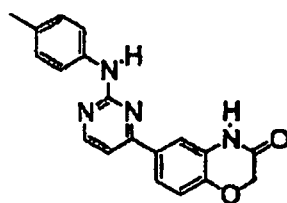
TABLA 1

Ejemplos de compuestos de fórmula IVa

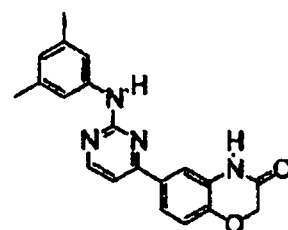
**IVa-1****IVa-2****IVa-3****IVa-4****IVa-5****IVa-6****IVa-7****IVa-8****IVa-9****IVa-10****IVa-11****IVa-12****IVa-13****IVa-14****IVa-15**



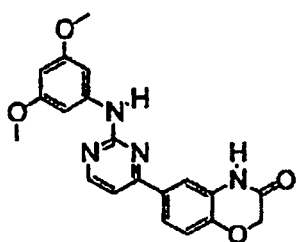
IVa-16



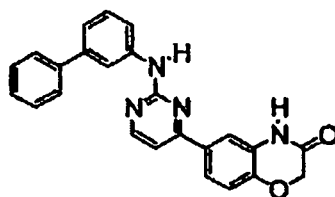
IVa-17



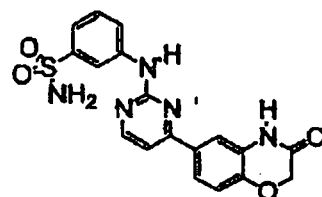
IVa-18



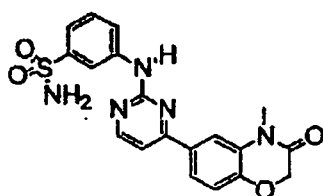
IVa-19



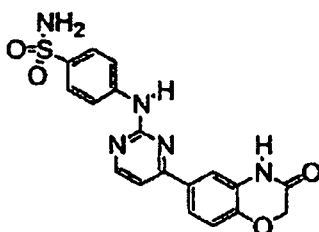
IVa-20



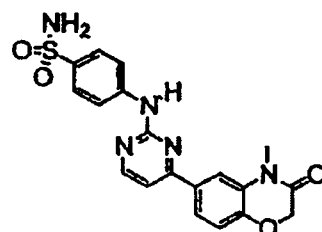
IVa-21



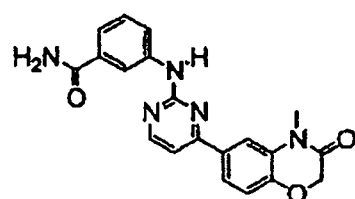
IVa-22



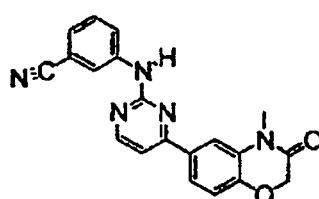
IVa-23



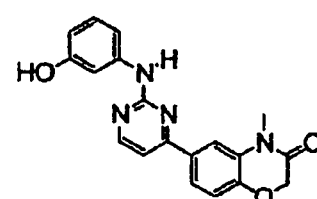
IVa-24



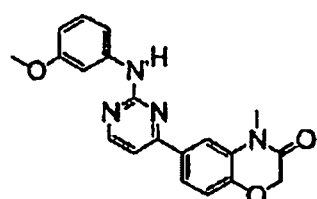
IVa-25



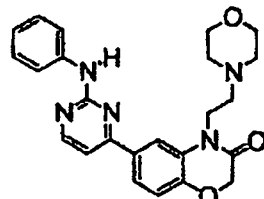
IVa-26



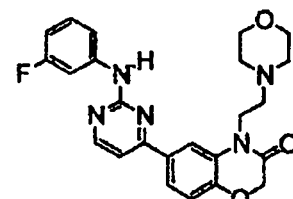
IVa-27



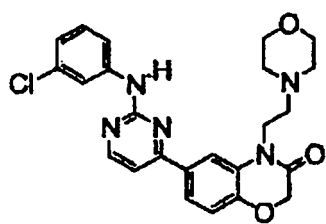
IVa-28



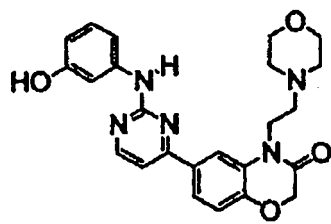
IVa-29



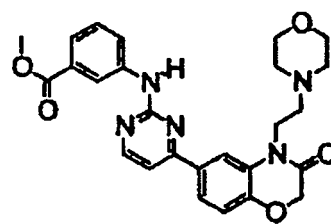
IVa-30



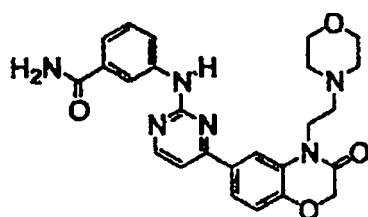
IVa-31



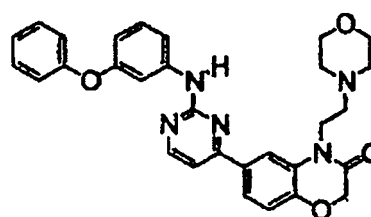
IVa-32



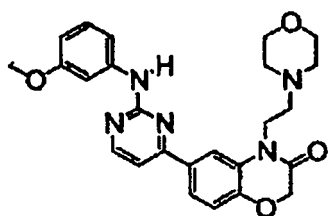
IVa-33



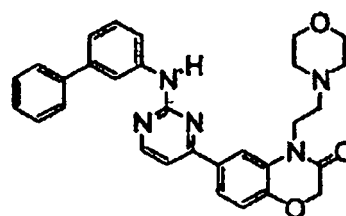
IVa-34



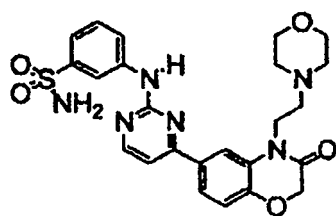
IVa-35



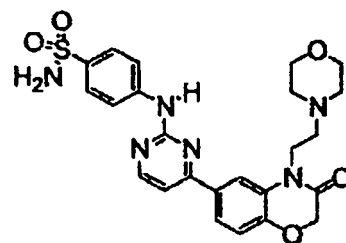
IVa-36



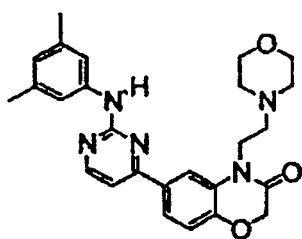
IVa-37



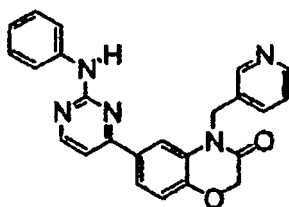
IVa-38



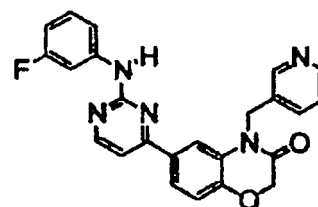
IVa-39



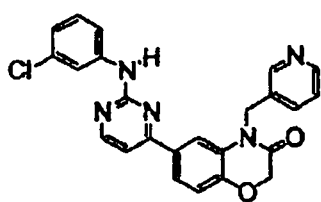
IVa-40



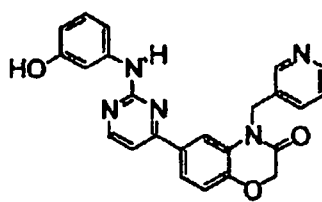
IVa-41



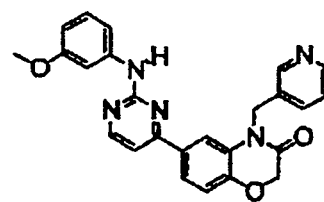
IVa-42



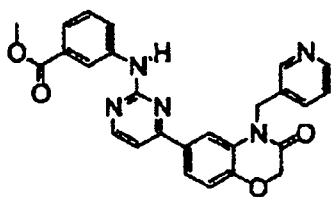
IVa-43



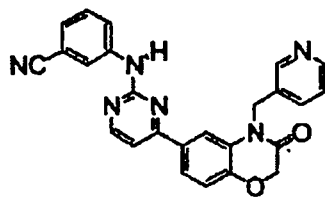
IVa-44



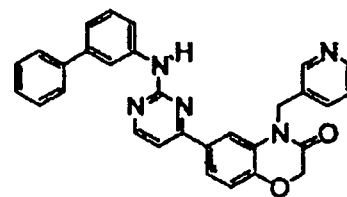
IVa-45



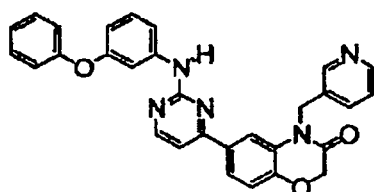
IVa-46



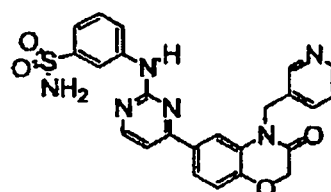
IVa-47



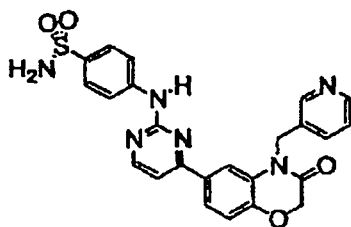
IVa-48



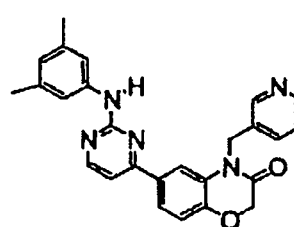
IVa-49



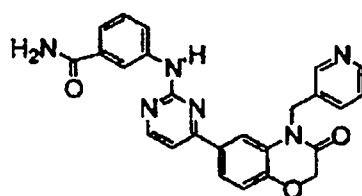
IVa-50



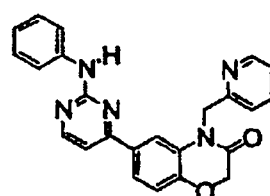
IVa-51



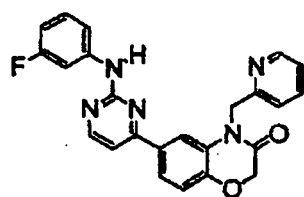
IVa-52



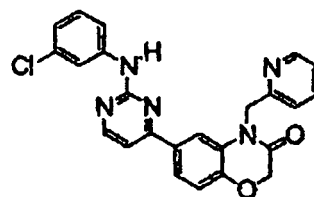
IVa-53



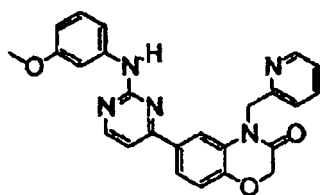
IVa-54



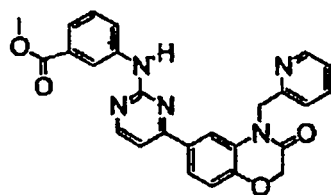
IVa-55



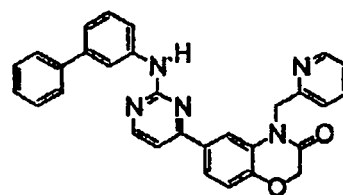
IVa-56



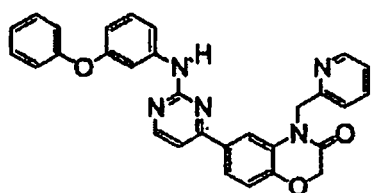
IVa-57



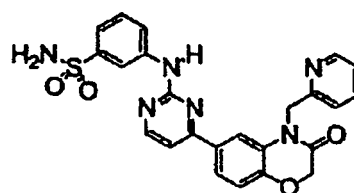
IVa-58



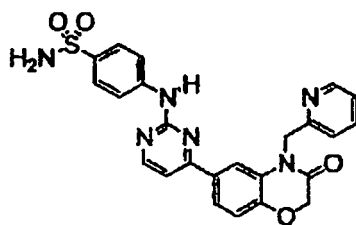
IVa-59



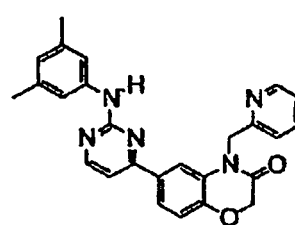
IVa-60



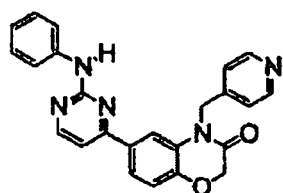
IVa-61



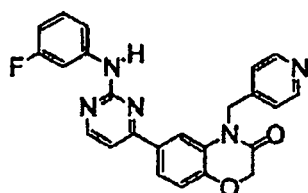
IVa-62



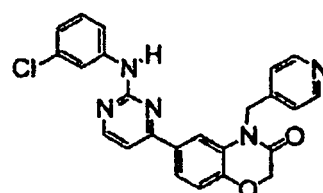
IVa-63



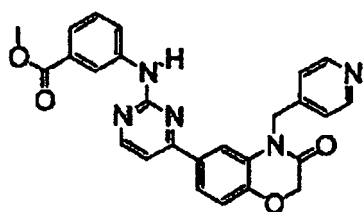
IVa-64



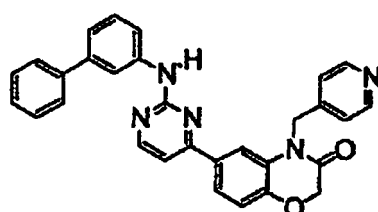
IVa-65



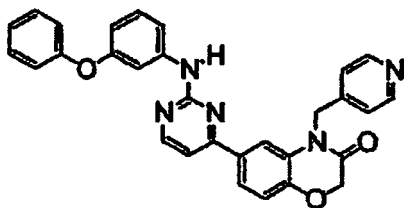
IVa-66



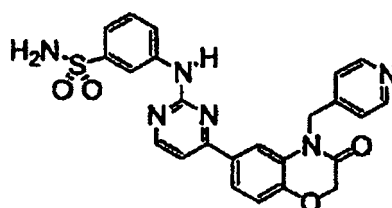
IVa-67



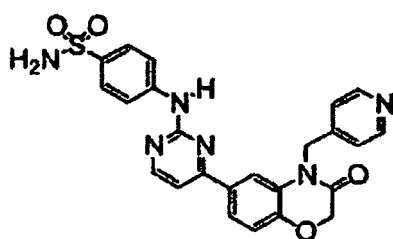
IVa-68



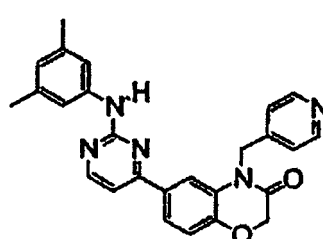
IVa-69



IVa-70



IVa-71

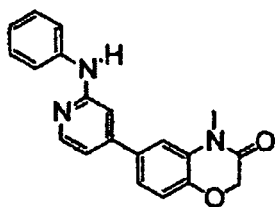


IVa-72

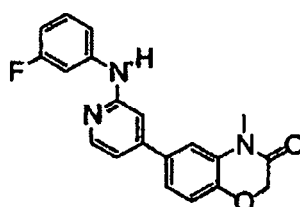
Ejemplos representativos de compuestos de fórmula IVb se exponen a continuación en la Tabla 2.

TABLA 2

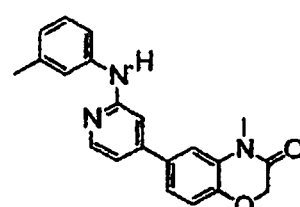
Ejemplos de compuestos de fórmula IVb



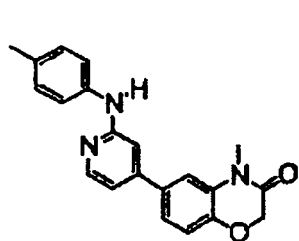
IVb-1



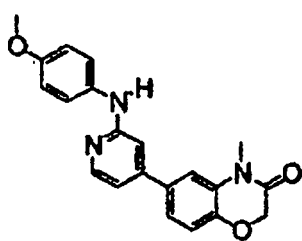
IVb-2



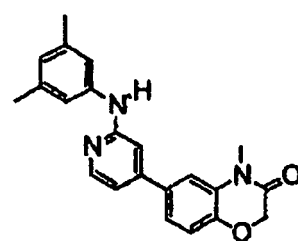
IVb-3



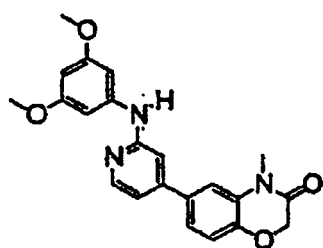
IVb-4



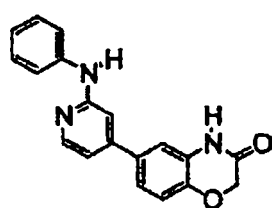
IVb-5



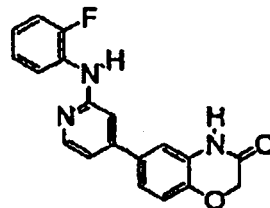
IVb-6



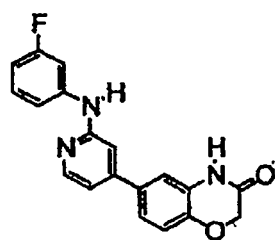
IVb-7



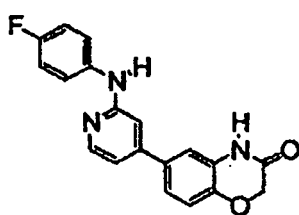
IVb-8



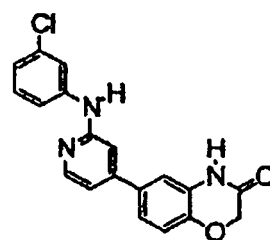
IVb-9



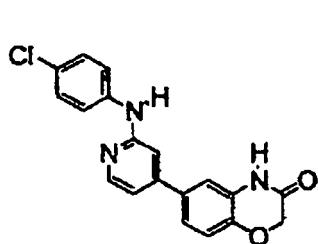
IVb-10



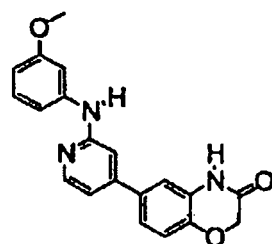
IVb-11



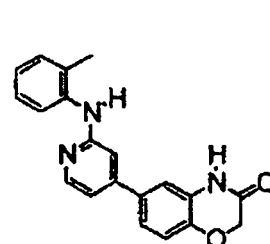
IVb-12



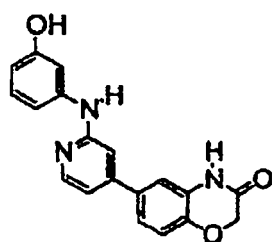
IVb-13



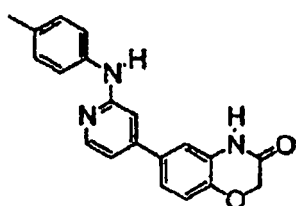
IVb-14



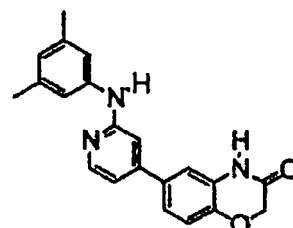
IVb-15



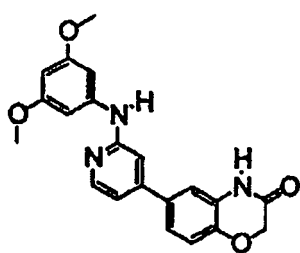
IVb-16



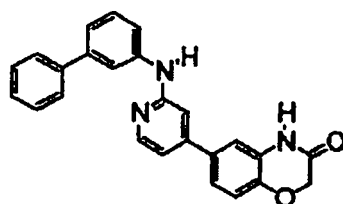
IVb-17



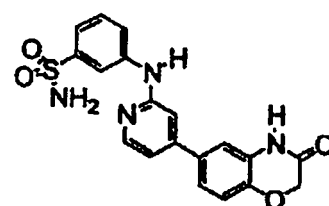
IVb-18



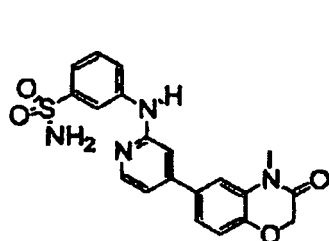
IVb-19



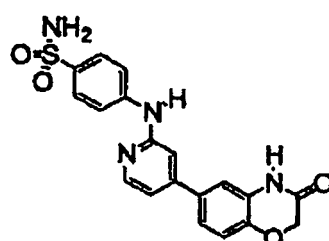
IVb-20



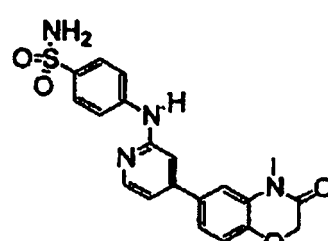
IVb-21



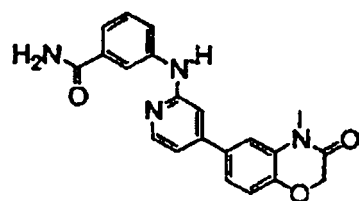
IVb-22



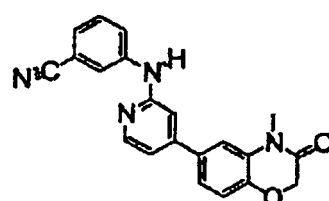
IVb-23



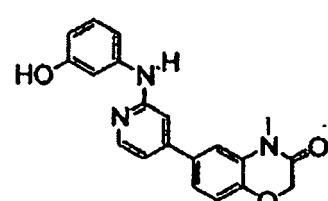
IVb-24



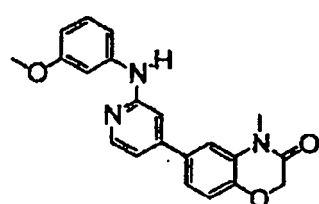
IVb-25



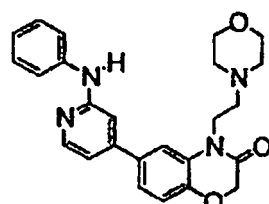
IVb-26



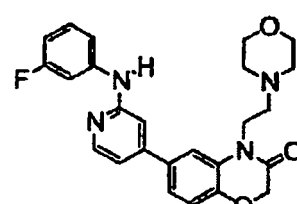
IVb-27



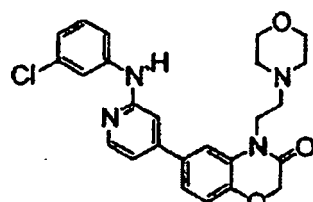
IVb-28



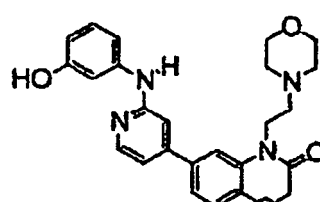
IVb-29



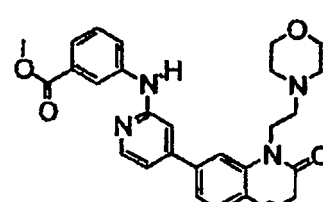
IVb-30



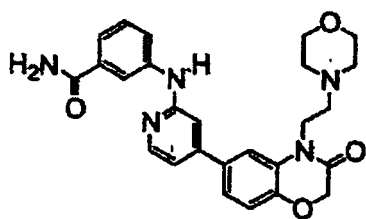
IVb-31



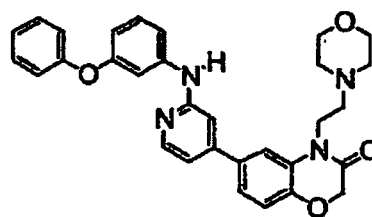
IVb-32



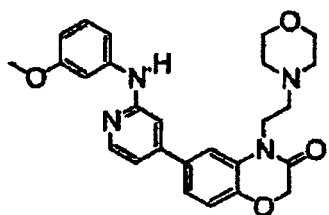
IVb-33



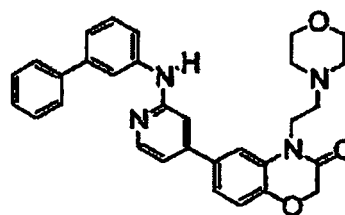
IVb-34



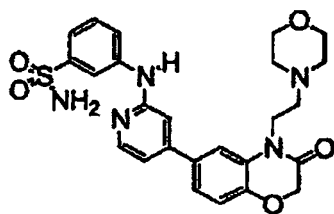
IVb-35



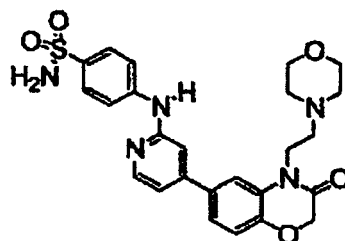
IVb-36



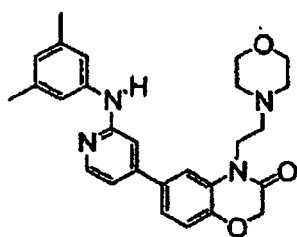
IVb-37



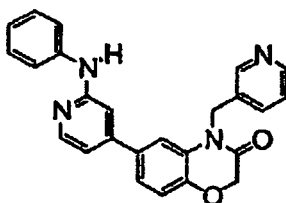
IVb-38



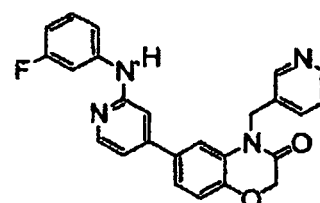
IVb-39



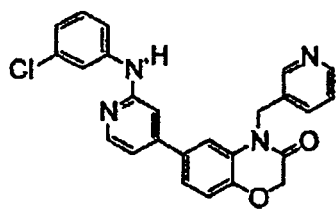
IVb-40



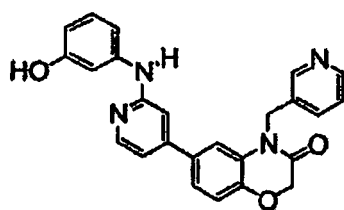
IVb-41



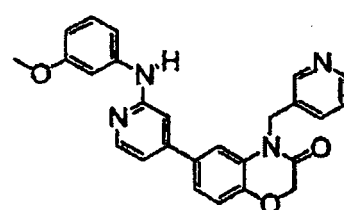
IVb-42



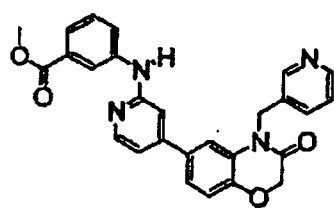
IVb-43



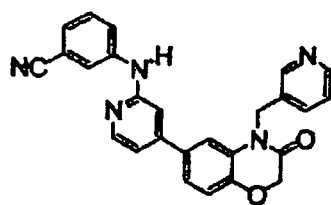
IVb-44



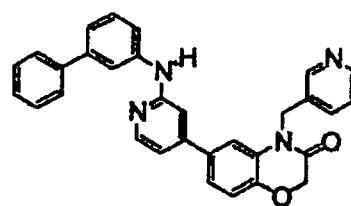
IVb-45



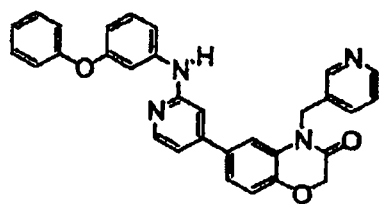
IVb-46



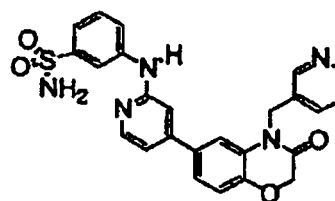
IVb-47



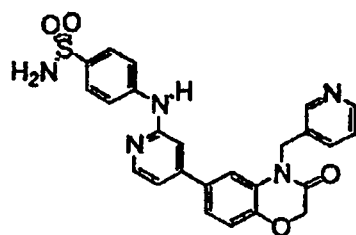
IVb-48



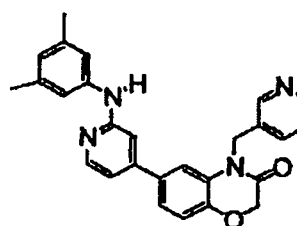
IVb-49



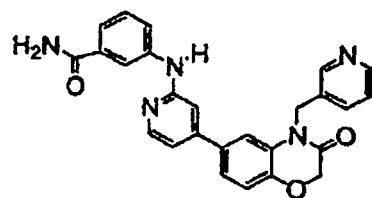
IVb-50



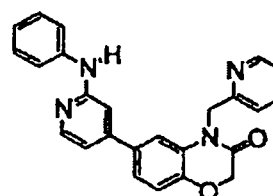
IVb-51



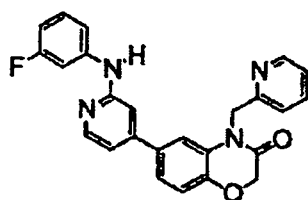
IVb-52



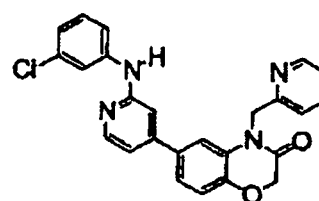
IVb-53



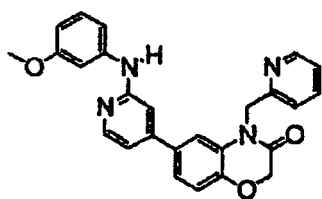
IVb-54



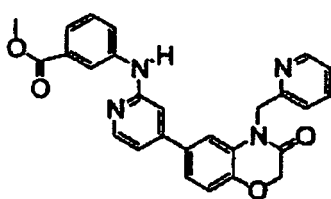
IVb-55



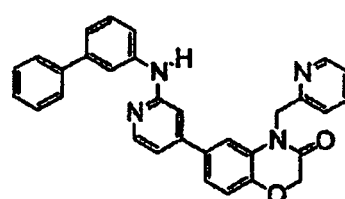
IVb-56



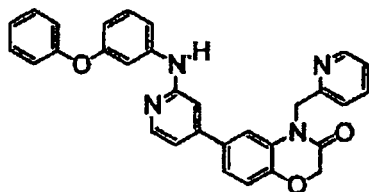
IVb-57



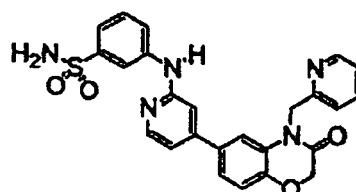
IVb-58



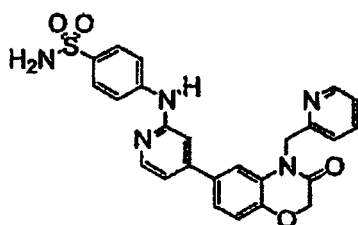
IVb-59



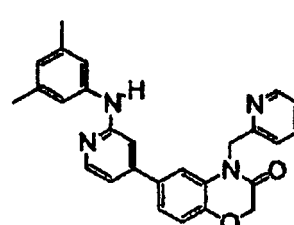
IVb-60



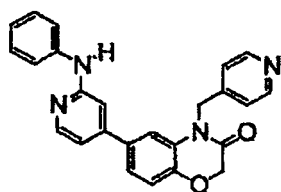
IVb-61



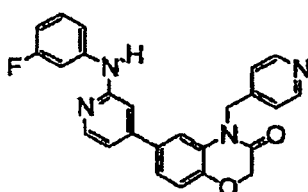
IVb-62



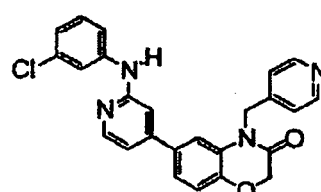
IVb-63



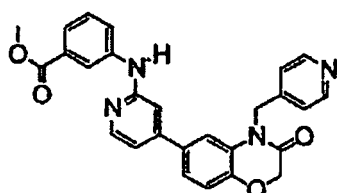
IVb-64



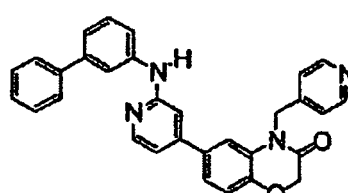
IVb-65



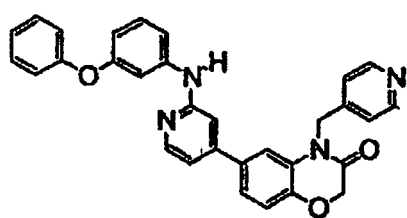
IVb-66



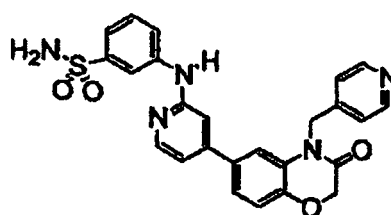
IVb-67



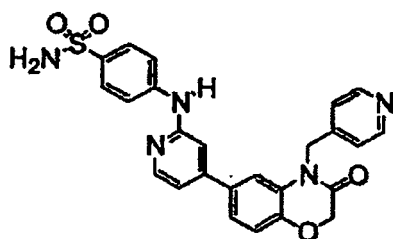
IVb-68



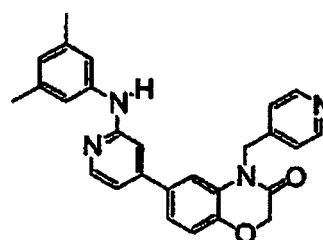
IVb-69



IVb-70



IVb-71

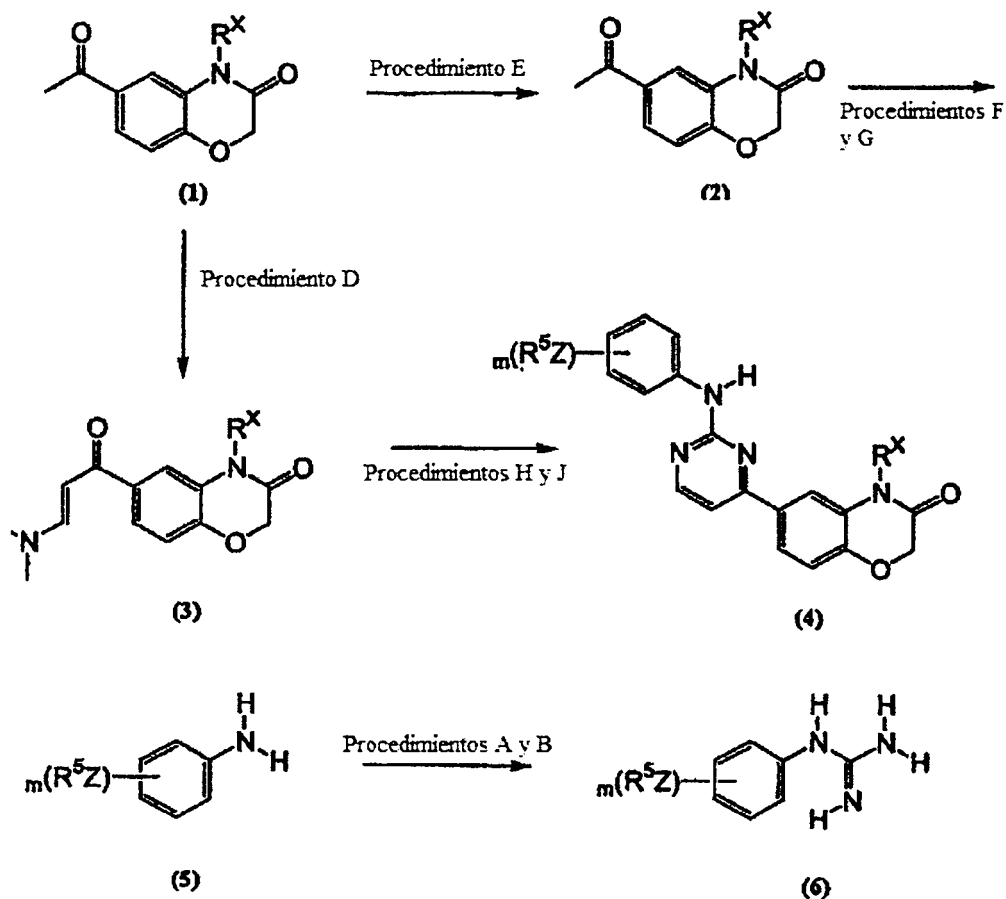


IVb-72

4. Metodología sintética general

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados en general mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica para compuestos análogos, como se ilustra en el Esquema I siguiente, y los ejemplos preparativos que siguen.

Esquema I



Como se expuso con anterioridad, las enoaminonas (3) (N-sustituidas) pueden ser preparadas según el procedimiento D o según los procedimientos E, F y G (o sus versiones modificadas), como se describe más en detalle en las partes experimentales de los mismos. La reacción posterior de las enoaminonas (3) con una guanidina (6) adecuada (y la síntesis es generalmente escrita en la presente memoria descriptiva usando los procedimientos A y B) produce una fenilaminopirimidina (4) deseada. Se apreciará que los sistemas B de anillos adicionales pueden ser preparados según los métodos generales anteriormente descritos y métodos conocidos en la técnica, usando materiales de partida apropiados en lugar de la benzoxazina anteriormente expuesta.

5. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

Como se expuso anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de proteínas quinasas y, por tanto, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y estados que incluyen, pero sin limitación, un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, trastornos psicóticos, un trastorno autoinmune, un estado asociado con el trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno mediado inmunológicamente, un trastorno viral o un trastorno óseo. En las realizaciones preferidas, los compuestos son útiles para el tratamiento de alergia, asma, diabetes, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia de cardiomiocitos, reperfusión/isquemia (por ejemplo apoplejía), calvicie, cáncer, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular que incluye cardiomegalia, fibrosis cística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, restenosis, soriasis, inflamación, hipertensión, angina de pecho, contracción cerebro-vascular, trastorno de circulación periférica, parto prematuro, arteriosclerosis, vasoespasma (vasoespasma cerebral o vasoespasma coronario), retinopatía, disfunción eréctil (ED), SIDA, osteoporosis, enfermedad de Crohn y colitis, crecimiento excesivo de neuritos, y enfermedad de Raynaud. En las realizaciones preferidas la enfermedad, estado o trastorno es aterosclerosis, hipertensión, disfunción eréctil (ED), reperfusión/isquemia (por ejemplo, apoplejías) o vasoespasma (vasoespasma cerebral y vasoespasma coronario).

Consecuentemente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos descritos en al presente memoria descriptiva y, opcionalmente, comprenden un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos opcionales.

Se apreciará también que algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para un tratamiento o, cuando sea apropiado, en forma de un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, profármacos farmacéuticamente aceptables, sales, ésteres, sales de estos ésteres o cualquier otro aducto o derivado que tras una administración a un paciente que lo necesita es capaz de proporcionar directa o indirectamente, un compuesto como se describe en cualquier otro lugar en la presente memoria descriptiva, o un metabolito o residuo del mismo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que, dentro del alcance y de un criterio médico ajustado, son adecuadas para ser usadas en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica o similares y son compatibles con una relación razonable de ventajas/riesgos. Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster o compuesto de esta invención que, tras una administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo inhibidoramente activo del mismo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “metabolito o residuo inhibidoramente activo del mismo” significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de una quinasa de JAK, JNK, CDK y ZAP-70.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en la publicación J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporada como referencia a la presente memoria descriptiva. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales por adición de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos utilizados en la técnica como intercambios de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, becenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, metanasulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y de $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Esta invención prevé también la cuaternización de cualesquiera grupos básicos que contengan nitrógeno de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Los productos solubles o

dispersables en agua o aceites pueden ser obtenidos mediante esta cuaternización. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalino-térreos incluyen las de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y aminas usando contraiones como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil-sulfonato inferior y aril-sulfonato.

5

Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se usa en la presente memoria descriptiva, incluye cualquiera y la totalidad de disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agente isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, en la medida adecuada para la forma de dosificación particular deseada. En la publicación Remington Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) se describen diversos excipientes usados para formular composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación. Excepto cuando cualquier medio de excipiente convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, como cuando se produzca cualquier efecto biológico indeseable o interacción de algún otro modo de una manera perjudicial con cualquier otro(s) componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso está contemplado dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, esteerato de aluminio, lecitina, proteínas de suero como albúmina de suero humano, sustancias tamponantes como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos como sulfato de protamina, hidrógeno-fosfato de disodio, hidrógeno-fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, triclicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietilen-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares como lactosa, glucosa y sacaros; almidones como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados como carboximetil-celulosa de sodio, etil-celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer, alcohol etílico y soluciones tamponantes de fosfatos, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos como lauril-sulfato de sodio y estearato de magnesio, y también agentes colorantes, agentes desprendedores, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, para dar sabores y de perfumes, conservantes y antioxidantes que pueden estar presentes también en la composición, según el criterio del formulador.

35

Usos de los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

Todavía, en otro aspecto, un método para el tratamiento o alivio de la gravedad de un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno psicótico, un trastorno autoinmune, un estado asociado con un trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunológicamente mediado, una enfermedad viral o un trastorno óseo es proporcionado mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto, a un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones de la presente invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar o aliviar la gravedad de un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno psicótico, un autoinmune, un estado asociado con un trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunológicamente mediado, una enfermedad viral o un trastorno óseo. Los compuestos y composiciones según el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o aliviar la gravedad de un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune, un estado asociado con un trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunológicamente mediado, una enfermedad viral o un trastorno óseo. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, de la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención son formulados preferentemente en una forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma unitaria de dosificación", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente que va a ser tratado. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el facultativo encargado dentro del alcance de un criterio médico apropiado. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que esté siendo tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración y ritmo de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas medicas. El término "paciente", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un animal, preferentemente un mamífero y lo más preferentemente un ser humano.

65

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden ser administradas a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos o gotas), bucal, como oral o una pulverización nasal o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que esté siendo tratada. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden ser administrados por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y

preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para una administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica como, por ejemplo, agua o otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos y sorbitán, y sus mezclas. Aparte de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, agentes edulcorantes, para dar sabor y perfumes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables esterilizadas pueden ser formuladas según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados o agentes suspensores. La preparación inyectable esterilizada puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable esterilizada en un diluyente o disolvente no tóxico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que pueden ser empleados están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos esterilizados son convencionalmente empleados como un medio disolvente o suspensor. Para estos fines, puede ser empleado cualquier aceite fijo suave, incluidos los mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico son usados en la preparación de productos inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas esterilizadas que pueden ser disueltas o dispersadas en agua esterilizada u otro medio inyectable esterilizado antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede realizar mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrado por vía parenteral se realiza disolviendo o poniendo en suspensión el compuesto en un vehículo de un aceite. La formas de depósitos inyectables son preparadas formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede ser controlada la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoéster) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósitos son preparadas también atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para una administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden ser preparados mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes como manteca de cacao, polietilenglicol o cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para una administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo es mezclado con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable como citrato de disodio o fosfato de dicalcio y/o a) materiales de carga o diluyentes como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes como glicerol, d) agentes disgregantes como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución como parafina, f) aceleradores de la absorción como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestereato de glicerol, h) absorbentes como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes como talco, estereato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato de sodio y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden ser empleadas también como materiales de carga en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de peso molecular elevado y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden ser preparadas con revestimientos y envolturas como revestimientos empíricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulaciones farmacéuticas. Pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y pueden ser también de una composición que liberen el (o los) ingrediente(s) activo(s) solamente o, preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones incrustantes que pueden ser usadas incluyen sustancias polímeras y ceras. Pueden ser empleadas también composiciones sólidas de un tipo similar como materiales de carga de cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras, usando excipientes como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de peso molecular elevado y similares.

Los compuestos activos pueden estar también en forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden ser preparadas con revestimientos y envolturas como revestimientos entéricos, revestimientos controladores de la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. En estas formas de dosificaciones sólidas el compuesto activo puede ser mezclado con al menos un diluyente inerte como sacarosa, lactosa o almidón. Estas formas de dosificación pueden comprender también, como es una práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para comprimidos y otros adyuvantes de comprimidos como estereato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y pueden ser también de una composición que libere el (o los) ingrediente(s) activo(s) solamente o, preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones incrustantes que pueden ser usadas incluyen sustancias polímeras y ceras.

Las formas de dosificación para una administración tópica o transdermal de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo es mezclado bajo condiciones esterilizadas con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes o tampones necesarios que puedan ser requeridos. Las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas oculares están también contempladas como parte del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdermales, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Estas formas de dosificación pueden ser preparadas disolviendo o aportando el compuesto en el medio apropiado. Pueden ser usados también mejoradores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede ser controlada proporcionando una membrana controladora de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polímera o gel.

Como se describió de forma general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de proteínas quinasas. En una realización, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de una o más de JAK, JNK, CDK y ZAP-70 y, por tanto, aunque no se desean vinculaciones a ninguna teoría particular, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o aliviar la gravedad de una enfermedad, estado o trastorno en los que está implicada una o más de JAK, JNK, CDK y ZAP-70 en la enfermedad, estado o trastorno. Cuando la activación de JAK, JNK, CDK y ZAP-70 está implicada en una enfermedad, estado o trastorno particular, la enfermedad, estado o trastorno puede ser denominada también “enfermedad mediada por JAK, JNK, CDK, ZAP-70” o síntoma de la enfermedad. Consecuentemente, en otro aspecto la presente invención proporciona un método para tratar o aliviar a gravedad de una enfermedad, estado o trastorno en la que está implicada una o más de JAK, JNK, CDK, ZAP-70 en el estado de la enfermedad.

La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de JAK, JNK; CDK y ZAP-70 puede ser ensayada *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación o la actividad de ATPasa de JAK, JNK, CDK y ZAP-70 activadas. Ensayos alternativos *in vitro* cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a JAK, JNK, CDK y ZAP-70. La unión del inhibidor puede ser medida radiomarcando el inhibidor antes de la unión aislando el complejo de inhibidor/JAK, inhibidor/JNK, inhibidor/CDK o inhibidor/ZAP-70 y determinando la cantidad de radiomarcador unido. Alternativamente, la unión de inhibidor puede ser determinada realizando un experimento de competición en el que nuevos inhibidores son incubados con JAK, JNK, CDK y ZAP-70 unidas a radioligandos conocidos.

La expresión “inhibe de forma medible”, como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un cambio medible en la actividad de JAK, JNK, CDK y ZAP-70 entre una muestra que comprende dicha composición y una quinasa de JAK, JNK, CDK y ZAP-70 y una muestra equivalente que comprende quinasa de JAK, JNK, CDK y ZAP-70 en ausencia de dicha composición.

La expresión “enfermedad mediada por JAK”, como se usa en la presente memoria descriptiva, significa cualquier enfermedad u otro estado de deterioro en el que una quinasa de la familia JAK se conoce que desempeña una función. Estos estados incluyen, sin limitación, repuestas inmunes, como reacciones alérgicas o de hipersensibilidad de tipo I, asma, enfermedades autoinmunes como rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto frente a hospedante, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos como esclerosis lateral amiotrófica familiar (FALS) así como en enfermedades malignas sólidas y hematológicas como leucemias y linfomas.

Según otra realización, la invención proporciona un método para tratar o aliviar la gravedad de una enfermedad o estado mediado por CDK-2 en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una composición según la presente invención.

La expresión “enfermedad mediada por CDK2”, como se usa en la presente memoria descriptiva, significa cualquier enfermedad u otro estado de deterioro en el que se conoce que CDK2 desempeña una función. Consecuentemente, estos compuestos son útiles para tratar enfermedades o estados que se conoce que están afectados por la actividad de CDK2 quinasa. Estas enfermedades o estados incluyen cáncer, enfermedad de Alzheimer, restenosis, angiogénesis, glomerulonefritis, citomegalovirus, HIV, herpes, soriasis, aterosclerosis, alopecia y enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, infecciones virales, trastornos neurodegenerativos, trastornos asociados con apoptosis de timocitos o trastornos proliferativos que resultan de la desregulación del ciclo celular, especialmente del progreso de la fase G₁ a S.

Según otra realización, la invención proporciona un método para tratar o aliviar la gravedad de una enfermedad o estado mediado por CDK2 en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una composición según la presente invención.

5 La expresión “estado mediado por JNK”, como se usa en la presente memoria descriptiva, significa cualquier enfermedad u otro estado de deterioro en el que se conoce que la JNK desempeña una función. Estos estados incluyen, sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastor-
10 nos proliferativos, cáncer, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, alergias, reperfusión/isquemia en apoplejía, ataques cardíacos, trastornos angiogénicos, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina y estados asociados con endoperoxidasa sintasa-2 de prostaglandina.

Los “estados mediados por JNK” incluyen también isquemia/reperfusión en apoplejía, ataques cardíacos, isquemia de miocardio, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, isquemia hepática, enfermedad hepática,
15 fallo cardíaco congestivo, repuestas inmunes patológicas como las provocadas por activación de células T y agregación plaquetaria inducida por trombina.

Además, los inhibidores de JNK de la presente invención pueden ser capaces de inhibir la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles. Por lo tanto, otros estados mediados por “JNK” que pueden ser tratados mediante los
20 compuestos de esta invención incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor de cáncer, dolor de muelas y dolor de artritis.

Según otra realización, la invención proporciona un método para tratar o aliviar la gravedad de una enfermedad o estado mediado por ZAP-70 en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una composición
25 según la presente invención.

La expresión “estado mediado por ZAP-70”, como se usa en la presente memoria descriptiva, significa cualquier enfermedad u otro estado de deterioro en el que se conoce que la ZAP-70 desempeña una función. Estos estados incluyen, sin limitación, enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas y enfermedades
30 inmunológicamente mediadas que incluyen rechazo de órganos y tejidos trasplantados y síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA).

Por ejemplo, los estados mediados por ZAP-70 incluyen enfermedades de tracto respiratorio que incluyen, sin limitación, enfermedades de obstrucción reversible de las vías respiratorias que incluyen asma, como asma bronquial,
35 alérgico, intrínseco, extrínseco y de polvo, particularmente asma crónico o inveterado (por ejemplo, hipersensibilidad de las vías respiratorias en asma tardío) y bronquitis. Adicionalmente, las enfermedades de ZAP-70 incluyen sin limitación, los estados caracterizados por una inflamación de la membrana mucosa nasal, que incluye rinitis aguda, rinitis alérgica, atrófica y rinitis crónica que incluye rinitis gaseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa que incluye rinitis cruposa, fibrinosa y pseudomembranosa y rinitis escrofulosa,
40 rinitis estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora, sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas, pulmón fibroide y neumonía intersticial idiopática.

Los estados mediados por ZAP-70 incluyen también enfermedades óseas y de las articulaciones que incluyen, sin limitación, artritis reumatoide (formación interna de pannus), espondiloartropatías seronegativas (que incluyen
45 espondilitis anquilosante, artritis soriática y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjorgren y esclerosis sistémica.

Los estados mediados por ZAP-70 incluyen también enfermedades y trastornos de la piel, que incluyen, sin limitación, soriasis, esclerosis sistémica, dermatitis atípica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eccematosas, dematitis
50 seborreica, líquen plano, pénfigo, pénfigo sifilítico, epidermolisis ampollosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, ericemas, eosinofilia cutánea, uveítis, alopecia, areata y conjuntivitis vernal.

Los estados mediados por ZAP-70 incluyen también enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal que incluyen, sin limitación, enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, pancreatitis, enfermedad
55 de Crohn, colitis ulcerativa, alergias relacionadas con alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino, por ejemplo, migraña, rinitis y eccema.

Los estados mediados por ZAP-70 incluyen también las enfermedades y trastornos de otros tejidos y enfermedades sistémicas que incluyen, sin limitación, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastemia grave, diabetes de tipo
60 I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, lepra, lepromatosa, síndrome de Sezary y púrpura trombocitopénica idiopática, restenosis a continuación de un angioplastia, tumores (por ejemplo, leucemia o linfomas), arteriosclerosis y lupus sistémico eritematoso.

Los estados mediados por ZAP-70 incluyen también el rechazo a aloinjertos que incluyen, sin limitación, rechazo agudo y crónico a aloinjerto después, por ejemplo, de un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y enfermedad de injerto crónico frente a hospedante.

Se apreciará también que los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser empleados en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables pueden ser administrados de forma concurrente, con anterioridad o con posterioridad a uno o más procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (productos o procedimientos terapéuticos) para ser empelada en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los productos y/o procedimientos terapéuticos deseados y el efecto terapéutico que se desea conseguir. Se apreciará también que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser administrado de forma concurrente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno) o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, el control de cualesquiera efectos adversos). Como se usan en la presente memoria descriptiva, los agentes terapéuticos adicionales que son normalmente administrados para tratar o prevenir una enfermedad o estado particular, son conocidos como "apropiados para la enfermedad o estado que esté siendo tratado".

Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes anti-proliferativos pueden ser combinados con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, otras terapias o agentes anticancerígenos que pueden ser usados en combinación con los agentes anticancerígenos de la presente invención que incluyen cirugía, radioterapia (solamente en unos pocos ejemplos, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por mencionar algunos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF) por mencionar algunos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquiera de los efectos adversos (por ejemplo, antieméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos permitidos que incluyen, pero sin limitación, fármacos de alquilación (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalan o ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitadina), venenos de usos (vinblastina, vincristina, vinorelbina o paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecano, topotecano), antibióticos (doxorubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), enzimas (asparaginasa), Y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida, y megestrol), Gleevec®, adriamicina, dexametasona, y ciclofosfamida. Para una exposición más completa de las terapias de cáncer actualizadas véase <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos de oncología aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, y el manual de Merck, 17ª edición 1999, cuyos contenidos completos se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

Otros ejemplos de agentes con los que pueden ser combinados también los inhibidores de esta invención incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer, como Aricept® y Exelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson como L-DOPA/carbidopa, entacapone, ropinrole, pramipexol, bromocriptina, pergolide, trihexefendilo, y amantadita; agentes para tratar la esclerosis múltiple (MS) como beta-interferón (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxona®, y mitoxantrona; tratamientos para el asma como albuterol y Singulair®; agentes para tratar la esquizofrenia como ziprexa, risperdal, seroquel, y haloperidol; agentes antiinflamatorios como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato, mofetilo, intarferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de canales de iones, riluzol, y anti-parkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares como bloqueadores beta, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de canales de calcio y estatinas; agentes para tratar enfermedades hepáticas como corticosteroides, colestiramina, interferones, agentes anti-virales; agentes para tratar trastornos sanguíneos como corticosteroides, agentes anti-leucémicos y factores de crecimiento; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia como globulina gamma.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será más que la cantidad que sería normalmente administrada en una composición que comprenda ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones presentemente descritas variará en el intervalo de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprenda ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de esta invención o sus composiciones farmacéuticamente aceptables pueden ser incorporadas también en composiciones para revestir dispositivos médicos implantables como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, espirales y catéteres. Consecuentemente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para revestir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se describió generalmente con anterioridad, y en clases y subclases de la presente invención, y un vehículo adecuado para revestir dicho dispositivo implantable. Todavía en otro aspecto, la presente invención incluye un dispositivo implantable revestido con una composición, que comprende un compuesto de la presente invención como se describió en general con anterioridad, y en las clases y subclases de la presente memoria descriptiva, y un vehículo adecuado para revestir dicho dispositivo implantable.

Las espirales vasculares, por ejemplo, han sido usadas para superar la restenosis (nuevo estrechamiento de la pared de los vasos después de una herida). Sin embargo, los pacientes que usan espirales u otros dispositivos implantables corren el riesgo de la formación de coágulos o activación plaquetaria. Estos efectos no deseados pueden ser prevenidos o paliados revistiendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprenda un inhibidor de quinasas. Los 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 normalmente mate-

riales polímeros biocompatibles como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, poli(ácido láctico), etileno-acetato de vinilo y sus mezclas. Los revestimientos pueden estar adicionalmente cubiertos por una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o sus combinaciones, para conferir características de liberación controlada a la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de JAK, JNK, CDK, y ZAP-70 en una muestra biológica o un paciente, método que comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", como se usa en la presente memoria descriptiva incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; un 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 mismo.

La inhibición de la actividad de quinasa de JAK, JNK, CDK y ZAP-70 en una muestra biológica es útil para una diversidad de finalidades que son conocidas por un experto en la técnica. Ejemplos de estas finalidades incluyen, pero sin limitación, transfusiones de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

Con el fin de que la invención descrita en la presente memoria descriptiva pueda ser comprendida más en detalle, se exponen los siguientes ejemplos. Debe apreciarse que estos ejemplos son solamente para fines ilustrativos y no están concebidos como una limitación de la invención en manera alguna.

Ejemplos

El esquema I anterior expone la síntesis de diversos ejemplos de compuestos. Los ejemplos siguientes describen procedimientos generales para la preparación de compuestos de la presente invención y la Tabla 3 expone la caracterización de ejemplos de compuestos de la invención.

Ejemplo I

Preparación de guanidinas

Procedimiento A

Procedimiento general para la síntesis de guanidinas

La anilina sustituida (20 mmol, 2 eq.) y cianamida (10 mmol, 1 eq.) se recogieron en tolueno (5 ml) y ácido triflico (1 ml). La reacción se selló y se calentó a 85°C durante una noche, con agitación magnética. La reacción se inactivó con agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se hizo básica con hidróxido de sodio 2 N (10 ml). La fase acuosa básica se lavó con tolueno y seguidamente se extrajo con cloruro de metileno (3 X) para proporcionar la guanidina deseada tras concentrar.

Procedimiento B

Procedimiento general para la síntesis de guanidinas

En un tubo se colocó cianamida (10 mmol, 1 eq.) y anilina sustituida (11 mmol, 1,1 eq.). A esto se añadieron 10 ml de dioxano (alternativamente puede ser usado etilenglicol-dimetil-éter, DME), y la mezcla se calentó para conseguir la disolución. A la solución homogénea se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (3 ml, 12 mmol, 1,2 eq.). El tubo se selló y se calentó a 60°C durante una noche, con agitación magnética. La reacción se concentró hasta sequedad, se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con cloruro de metileno (2X). Las fases orgánicas se concentraron para proporcionar la guanidina deseada.

Procedimiento B (modificado)

Procedimiento general para la síntesis de guanidinas

La anilina sustituida (20 mmol) y cianamida (20 mmol) se disolvieron en dioxano (25 ml) con agitación. A estos se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (5 ml, 20 mmol) gota a gota a través de una jeringuilla. La reacción se calentó a reflujo durante tres días y se concentró hasta sequedad y se disolvió en etanol. A esto se añadió hidróxido de sodio 2N (10 ml, 20 mmol) dando lugar a un precipitado voluminoso. El sólido se filtró y se lavó con éter/etanol y seguidamente se secó a vacío para proporcionar la guanidina deseada con 1 equivalente de cloruro de sodio.

Procedimiento D

Procedimiento para la síntesis de benzoxazina-enoaminonas N-metiladas

El compuesto 6-acetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (10 mmol) se recogió en N, N-dimetilformamida-dimetil-acetal en exceso y se calentó a 80°C, durante una noche. La reacción se concentró hasta sequedad y se usó sin purificación.

ES 2 289 349 T3

Procedimiento E

Procedimiento general para la síntesis de benzoxazin-acetofenonas N-alquiladas

5 El compuesto 6-acetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (10 mmol) y un agente de alquilación (5,4 mmol, 1,1 eq.) se recogieron en dimetilformamida (10 ml) con carbonato de potasio en polvo (36 mmol, xs). La reacción se calentó a aproximadamente 110°C durante 1,5 a 24 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con éter (2X). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía rápida sobre gel de sílice, y se eluyó con éter o acetato de etilo.

Procedimiento F

Procedimiento general para la síntesis de enaminonas

La acetofenona apropiada se recogió en N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal puro (alternativamente puede ser usado tolueno como co-disolvente), y se calentó a 95°C durante 1 a 3 días. Alternativamente, se puede añadir tolueno para ayudar a la disolución. La reacción se concentró seguidamente hasta dar un aceite. El producto ocasionalmente se cristalizó en acetato de etilo o en acetato de etilo/hexano. Por otra parte, se purificó a través de cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano hasta acetato de etilo puro.

Procedimiento G

Procedimiento general para la síntesis de enaminonas

La acetofenona apropiada (20 mmol) se disolvió en 100 ml de tolueno (alternativamente puede ser usados N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano como disolvente) y se trató con terc-butoxibis(dimetilamino)metano (reactivo de Brederick, 35 mmol, 1,75 eq.). La reacción se calentó a reflujo durante una noche. Tras una concentración se formó un precipitado que se filtró y se usó directamente. Alternativamente, el producto en bruto puede ser purificado a través de cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano o acetona/hexano.

Procedimiento H

Procedimiento general para la síntesis de fenilaminopirimidinas

La enaminona (200 μ mol) y guanidina (300 μ mol a 500 μ mol, 1,5 a 2,5 eq.) se disolvieron en acetonitrilo (200 μ L a 500 μ L). La reacción se selló y se calentó hasta aproximadamente 80°C durante una noche. La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta dar un producto en bruto. El producto en bruto se recrystalizó en acetato de etilo, aceto de etilo/hexano, éter o éter/hexano. Por otra parte, el producto en bruto se purificó a través de cromatografía rápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano o acetato de etilo.

Procedimiento J

Procedimiento general para la síntesis de fenilaminopirimidinas

La enaminona (200 mol) y guanidina (300 μ mol a 500 μ mol, 1,5 a 2,5 eq.) se disolvieron en aproximadamente 1 ml de dimetilformamida (alternativamente, DMSO). La reacción se selló y se calentó a aproximadamente 120°C durante una noche. El producto puede ser precipitado mediante la adición de acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, o purificado mediante HPLC de fase invertida usando una columna C18 y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua (con 0,1% ácido trifluoroacético v/v).

Procedimiento J (modificado)

Procedimiento general para la síntesis de fenilaminopirimidinas

Como el procedimiento general J con la excepción de la adición de carbonato de potasio en polvo (1 equivalente) en exceso.

TABLA 3

La tabla 3 siguiente expone la secuencia del procedimiento utilizado para la preparación de ejemplos de compuesto. Cada una de las letras en la secuencia del procedimiento se refiere a los procedimientos anteriormente detallados. "X" se refiere a "no aplicable" y las letras minúsculas se refieren a los procedimientos modificados (también detallados con anterioridad).

Compuesto	Procedimientos	masa M+1	masa m-1	PM
IVa-1	BXDH	333		332
IVa-2	AXDH	351		350
IVa-3	BXDH	347		346
IVa-4	BXDH	347		346
IVa-5	BXDH	363		362
IVa-6	BXDH	361		360
IVa-7	BXDH	393		392
IVa-8	BXGJ	319	317	318
IVa-9	AXGJ	337	335	336
IVa-10	AXGJ	337	335	336
IVa-11	BXGJ	337	335	336
IVa-12	BXGJ	353	351	352
IVa-13	AXGJ	353	351	352
IVa-14	BXGJ	349	347	348
IVa-15	AXGJ	333	331	332
IVa-16	XXGJ	335		334
IVa-17	BXGJ	333	331	332
IVa-18	BXGJ	347	345	346
IVa-19	BXGJ	379	377	378
IVa-20	BXGJ	395	393	394
IVa-21	bXGJ	398	396	397
IVa-22	BXDJ	412	410	411
IVa-23	BXGJ	398	396	397

ES 2 289 349 T3

	IVa-24	BXDJ	412	410	411
	IVa-25	XXDJ	376	774	375
5	IVa-26	BXDJ	358		357
	IVa-27	XXDJ	349	347	348
	IVa-28	BXDJ	363		362
10	IVa-29	BEGJ	432		431
	IVa-30	AEGJ	450		449
	IVa-31	BEGJ	466	464	465
	IVa-32	XEGJ	448	446	447
15	IVa-33	XEGJ	490	488	489
	IVa-34	XEGJ	475	473	474
	IVa-35	BEGJ	524		523
20	IVa-36	BEGJ	462		461
	IVa-37	BEGJ	508		507
	IVa-38	bEGJ	511	509	510
	IVa-39	BEGJ	511	509	510
25	IVa-40	BEGJ	460		459
	IVa-41	BEFJ	410		409
	IVa-42	AEFJ	428		427
30	IVa-43	BEFJ	444		443
	IVa-44	XEFJ	426	424	425
	IVa-45	BEFJ	440		439
	IVa-46	XEFJ	468		467
35	IVa-47	XEFJ	435	433	434
	IVa-48	BEFJ	486		485
	IVa-49	BEFJ	502		501
40	IVa-50	BEFJ	489	487	488
	IVa-51	BEFJ	489	487	488
	IVa-52	BEFJ	438		437
	IVa-53	XEFJ	453		452
45	IVa-54	BEFJ	410		409
	IVa-55	AEFJ	428		427
	IVa-56	BEFJ	444		443
50	IVa-57	BEFJ	440		439
	IVa-58	XEFJ	468		467
	IVa-59	BEFJ	486		485
	IVa-60	BEFJ	502		501
55	IVa-61	bEFJ	489	487	488
	IVa-62	BEFJ	489	487	488
	IVa-63	BEFJ	438		437
60	IVa-64	BEFJ	410		409
	IVa-65	AEFJ	428		427
	IVa-66	BEFJ	444		443
	IVa-67	XEFJ	468		467
65	IVa-68	BEFJ	486		485

IVa-69	BEFJ	502		501
IVa-70	bEFJ	489	487	488
IVa-71	BEFJ	489	487	488
IVa-72	BEFJ	438		437

5

10 Ejemplo 16

Ensayo de inhibición de JAK3

Los compuestos fueron seleccionados en cuanto a su capacidad de inhibir JAK3 según el método descrito por G. R. Brown, *et al*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, vol. 10, pag. 575-579 de la siguiente manera. En placas maxisorb, previamente revestidas a 4°C con poli(Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 seguidamente lavadas con solución salina tamponada con fosfato al 0,05% y Tween (PBST), se añadió ATP 2 μ M, MgCl₂ 5mM y una solución de compuesto en DMSO. La reacción se comenzó con enzima JAK y las placas se incubaron durante 60 minutos a 30°C. Las placas se lavaron seguidamente con PBST, se añadieron 100 μ l de anticuerpo 4G10 conjugado con HRP y la placa se incubó durante 90 minutos a 30°C. La placa se lavó nuevamente con PBST, se añadieron 100 μ l de solución de TMB y las placas se incubaron durante otros 30 minutos a 30°C. Se añadió ácido sulfúrico (100 μ l 1M) para detener la reacción y la placa se leyó a 450 nm para obtener las densidades ópticas para un análisis para determinar los valores de K_i.

Los compuestos de esta invención que tiene valores de K_i menores que 5,0 micromolar (μ M) en el ensayo de inhibición de JAK3 incluyen los siguientes compuestos: (IVa-2), (IVa-4), (IVa-5), (IVa-39), (IVa-10), (IVa-11), (IVa-13), (IVa-26), (IVa-29), (IVa-30), (IVa-31), (IVa-32), (IVa-36), (IVa-23), (IVa-24), (IVa-41), (IVa-43), (IVa-45), (IVa-46), (IVa-47), (IVa-48), (IVa-50), (IVa-52), (IVa-55), (IVa-56), (IVa-57), (IVa-58), (IVa-59), (IVa-60), (IVa-66), (IVa-70) y (IVa-72).

Los compuestos de esta invención que tienen valores de K_i menores que 1,0 micromolar (μ M) en el ensayo de inhibición de JAK3 incluyen los siguientes compuestos: (IVa-1), (IVa-3), (IVa-6), (IVa-7), (IVa-14), (IVa-15), (IVa-21), (IVa-22), (IVa-25), (IVa-27), (IVa-28), (IVa-44), (IVa-51), (IVa-53), (IVa-57) y (IVa-71).

30 Ejemplo 17

35 *Ensayo de inhibición de CDK2*

Los compuestos fueron seleccionados en cuanto a su capacidad para inhibir CDK-2/ciclina A usando un ensayo estándar de enzimas acopladas (Fox *et al* (1998) Protein Sci 7, 2249). Las reacciones se llevaron a cabo en HEPES 100 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron ATP 100 μ M (Sigma Chemicals) y péptido 100 μ M (American Peptide, Sunnyvale, CA). Los ensayos se llevaron a cabo a 30°C y en CDK-2/ciclina A 25 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzimas acopladas fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 350 μ M, 30 μ g/ml de piruvatoquinasa y 10 μ g/ml de lactato deshidrogenasa.

Se preparó una solución madre de tampón del ensayo que contenía la totalidad de los reactivos anteriormente citados, con la excepción de CDK-2/ciclina A, DTT y el compuesto del ensayo de interés. Se colocaron 56 μ l de la reacción del ensayo en una placa de 384 pocillos y seguidamente se añadió 1 μ l de solución madre en DMSO 2 mM que contenía el compuesto del ensayo (concentración final de compuesto 30 μ M). La placa se preincubó durante 10 minutos a 30°C y la reacción se inició mediante la adición de 10 μ l de enzima (concentración final 25 nM). Las velocidades de reacción fueron obtenidas usando un lector de placas BioRad Ultramark (Hercules, CA) durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C. Los compuestos que mostraban una inhibición > 50% frente a pocillos estándar que contenían DMSO, pero no el compuesto, fueron titulados y se determinaron las IC₅₀ usando un protocolo similar.

Los compuestos de esta invención que tenían valores de K_i menores que 1,0 micromolar (μ M) en el ensayo de inhibición de CDK2 incluyen los siguientes compuestos: (IVa-22), (IVa-23) y (IVa-24).

Ejemplo 18

60 *Ensayos de inhibición de JNK3*

Los compuestos fueron ensayados en cuanto a la inhibición JNK3 mediante un ensayo espectrofotométrico de enzimas acopladas. En este ensayo, una concentración fija de JNK3 activada (10 mM) fue incubada con diversas concentraciones de un inhibidor potencial disuelto en DMSO durante 10 minutos a 3°C en un tampón que contenía tampón HEPES 0,1 mM pH 7,5, que contenía MgCl₂, 10 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 200 μ M, 15 μ g/ml de piruvatoquinasa, 50 μ g/ml de lactato deshidrogenada y péptido receptor de EGF 200 μ M. El péptido receptor de EGF es un aceptor de fosforilo en la reacción de quinasa catalizada por JNK3. La reacción fue iniciada mediante la

65

adición de ATP 10 μ M y la placa del ensayo se insertó en el compartimento de placas de ensayo del espectrofotómetro y fue mantenida a 30°C. La disminución de la absorbancia a 340 mM fue verificada como una función del tiempo. Los datos de la velocidad como una función de la concentración de inhibidor fueron ajustados a un modelo cinético de inhibición competitiva para determinar la K_i .

Los compuestos de esta invención que tenían valores de K_i menores que 1,0 micromolar (μ M) en el ensayo de inhibición de JNK3 incluyen los siguientes compuestos: (IVa-1), (IVa-2), (IVa-3), (IVa-4), (IVa-5), (IVa-22), (IVa-23) y (IVa-24).

Ejemplo 18

Ensayo de inhibición de ZAP-70

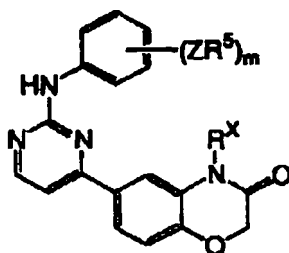
Los compuestos fueron seleccionados en cuanto su capacidad de inhibir ZAP-70 usando un ensayo estándar de enzimas acopladas (Fox *et al.*, Protein Sci., (1998) 7,2249). Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 7,5 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 2 mM y DMSO al 3%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron ATP 100 μ M (Sigma Chemicals) y péptido 20 μ M (poli-4EY, Sigma chemicals). Los ensayos se llevaron a cabo a 30°C y ZAP-70 60 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzimas acopladas fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 μ M, 30 μ g/ml de piruvato quinasa y 10 μ g/ml de lactato deshidrogenasa.

Se preparó una solución madre de tampón del ensayo que contenía la totalidad de los reactivos anteriormente citados, con la excepción de ZAP-70 y el compuesto del ensayo de interés. Se colocaron 55 μ l de la solución madre en una placa de 96 pocillos y seguidamente se añadieron 2 μ l de solución madre en DMSO que contenía diluciones en serie del compuesto del ensayo (partiendo normalmente de una concentración final 15 μ M). La placa fue previamente incubada durante 10 minutos a 30°C y la reacción fue iniciada mediante la adición de 10 μ l de enzima (concentración final 60 nM). Las velocidades iniciales de reacción fueron determinadas con un lector de placas Molecular Devices SpectraMax Plus sobre un transcurso de tiempo de 15 minutos. Los datos de IC_{50} y K_i fueron calculados a partir de una análisis de regresión no lineal usando el paquete software Prism (GrafPad Prism version 3.0a para Macintosh, GrafPad Software, San Diego California, USA).

Los compuestos de esta invención que tenían valores de K_i menores que 1,0 micromolar (μ M) en el ensayo de inhibición de ZAP-70 incluyen los siguientes compuestos: (IVa-23) y (IVa-24).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula IVa:



IVa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la cual:

R^X es hidrógeno un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; m es 0, 1 ó 2; y ZR^5 es Cl, F, Br, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, nitro, CN, OMe, OEt, CF_3 , NH_2 , fenilo, bencilo, benciloxi, OH, metileno-dioxi, SO_2NH_2 , $CONH_2$, CO_2Me , fenoxi, O-piridinilo, SO_2 -fenilo, nitrofenoxi, aminofenoxi, S-dimetilpirimidina, NH-fenilo, NH-metoxifenilo, piridinilo, aminofenilo, fenol, cloro-fluoro-fenilo, dimetilaminofenilo, CF_3 -fenilo, dimetilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, metoxifenoxi, clorofenoxi, etoxifenoxi o fluorofenoxi;

en donde un átomo de carbono saturado de un grupo alifático, un grupo heteroalifático o un anillo heterocíclico no aromático está opcionalmente sustituido con halógeno; $-R^o$; $-OR^o$; $-SR^o$; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o ; $-O(Ph)$ opcionalmente sustituido con R^o ; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ opcionalmente sustituido con R^o ; $-CH=CH(Ph)$ opcionalmente sustituido con R^o ; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^o)_2$; $-NR^oC(O)R^o$; $-NR^oC(S)R^o$; $-NR^oC(O)N(R^o)_2$; $-NR^oC(S)N(R^o)_2$; $-NR^oCO_2R^o$; $-NR^oNR^oC(O)R^o$; $-NR^oNR^oC(O)N(R^o)_2$; $-NR^oNR^oCO_2R^o$; $-C(O)C(O)R^o$; $-C(O)CH_2C(O)R^o$; $-CO_2R^o$; $-C(O)R^o$; $-C(S)R^o$; $-C(O)N(R^o)_2$; $-C(S)N(R^o)_2$; $-OC(O)N(R^o)_2$; $-OC(O)R^o$; $-C(O)N(OR^o)R^o$; $-C(NOR^o)R^o$; $-S(O)_2R^o$; $-S(O)_3R^o$; $-SO_2N(R^o)_2$; $-S(O)R^o$; $-NR^oSO_2N(R^o)_2$; $-NR^oSO_2R^o$; $-N(OR^o)R^o$; $-C(=NH)-N(R^o)_2$; $-P(O)_2R^o$; $-PO(R^o)_2$; $-OPO(R^o)_2$; $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^o$; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o ; $-O(Ph)$ opcionalmente sustituido con R^o ; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ opcionalmente sustituido con R^o ; $-CH=CH(Ph)$ opcionalmente sustituido con $R^o=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2$ (alquilo), $=NNHSO_2$ (alquilo) o $=NR^*$,

en donde cada aparición independiente de R^o se selecciona entre hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir, fenilo, $-O(Ph)$ o $-CH_2(Ph)$; en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y en donde cada aparición independiente de R^o se selecciona entre hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir, fenilo $-O(Ph)$, o $-CH_2(Ph)$;

o en donde dos apariciones independientes de R^o , en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomadas conjuntamente con el (o los) átomo(s) a los que cada grupo R^o está unido, forman un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido o un anillo bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde dichos sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^o se seleccionan entre NH_2 , NH (alifático C_{1-4}), N (alifático C_{1-4}) $_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH, O(alifático C_{1-4}), NO_2 , CN, CO_2H , CO_2 (alifático C_{1-4}), O(halo-alifático C_{1-4}) o halo-alifático C_{1-4} , en los que cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R^o están sin sustituir;

en donde un sustituyente opcional en un átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se selecciona entre halógeno; $-R^o$; $-OR^o$; $-SR^o$; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o ; $-O(Ph)$ opcionalmente sustituido con R^o ; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ opcionalmente sustituido con R^o ; $-CH=CH(Ph)$ opcionalmente sustituido con R^o ; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^o)_2$; $-NR^oC(O)R^o$; $-NR^oC(S)R^o$; $-NR^oC(O)N(R^o)_2$; $-NR^oC(S)N(R^o)_2$; $-NR^oCO_2R^o$; $-NR^oNR^oC(O)R^o$; $-NR^oNR^oC(O)N(R^o)_2$; $-NR^oNR^oCO_2R^o$; $-C(O)C(O)R^o$; $-C(O)CH_2C(O)R^o$; $-CO_2R^o$; $-C(O)R^o$; $-C(S)R^o$; $-C(O)N(R^o)_2$; $-C(S)N(R^o)_2$; $-OC(O)N(R^o)_2$; $-OC(O)R^o$; $-C(O)N(OR^o)R^o$; $-C(NOR^o)R^o$; $-S(O)_2R^o$; $-S(O)_3R^o$; $-SO_2N(R^o)_2$; $-S(O)R^o$; $-NR^oSO_2N(R^o)_2$; $-NR^oSO_2R^o$; $-N(OR^o)R^o$; $-C(=NH)-N(R^o)_2$; $-P(O)_2R^o$; $-PO(R^o)_2$; $-OPO(R^o)_2$; $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^o$; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o ; $-O(Ph)$ opcionalmente sustituido con R^o ; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ opcionalmente sustituido con R^o ; o $-CH=CH(Ph)$ opcionalmente sustituido con R^o ; y

en donde un sustituyente opcional en el átomo de nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se selecciona entre $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, o $-NR^+SO_2R^+$; en donde R^+ es hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-O(Ph)$ opcionalmente sustituido, $-CH_2(Ph)$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$

opcionalmente sustituido; $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$ opcionalmente sustituido; o un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir que tiene 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R^+ en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomadas conjuntamente con el (o los) átomo(s) a los que está unido cada grupo R^+ forman un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, de 3-12 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde un sustituyente opcional en el grupo alifático o el anillo de fenilo de R^+ se seleccionan entre NH_2 , $\text{NH}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH , $\text{O}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, NO_2 , CN , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{O}(\text{halo-alifático } \text{C}_{1-4})$ o halo-alifático C_{1-4} , en los que cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R^+ está sin sustituir.

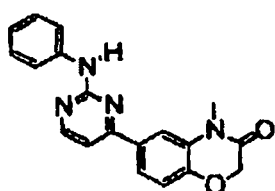
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^x es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, n-butilo, terc-butilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $\text{N}(\text{R})_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con Ar^1 ; en donde

cada aparición de R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, o dos R unidos al mismo átomo de nitrógeno se toman opcionalmente de forma conjunta con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y

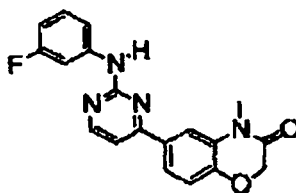
Ar^1 es un anillo monocíclico de 5-7 miembros saturado parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillos bicíclico de 8-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde Ar^1 está opcionalmente sustituido con m apariciones independientes de Z-R^5 ; en donde m es 0-5, Z es un enlace o es una cadena de alquilideno $\text{C}_1\text{-C}_6$ en la que hasta dos unidades de metileno de Z están opcionalmente sustituidas con 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 ; y cada aparición de R^5 es independientemente hidrógeno, un grupo alifático, heteroalifático, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, halógeno, NO_2 , CN , OR , SR , $\text{N}(\text{R})_2$, NRCOR , $\text{NRCON}(\text{R})_2$, NRCO_2R , COR , CO_2R , OCOR , $\text{CON}(\text{R})_2$, $\text{OCON}(\text{R})_2$, SOR , SO_2R , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, NRSO_2R , $\text{NRSO}_2\text{N}(\text{R})_2$, COCOR o COCH_2COR .

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^x es hidrógeno, metilo o alquilo C_{1-2} sustituido con un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, piridilo, morfolino, piperidinilo o piperazinilo.

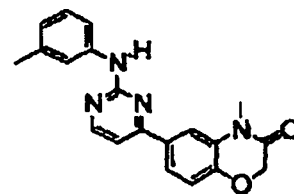
4. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre uno de los siguientes compuestos:



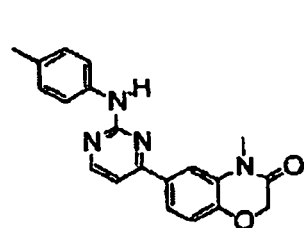
IVa-1



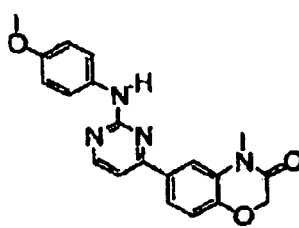
IVa-2



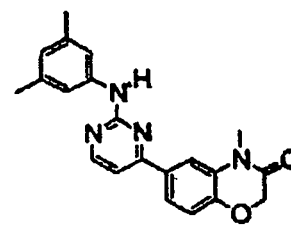
IVa-3



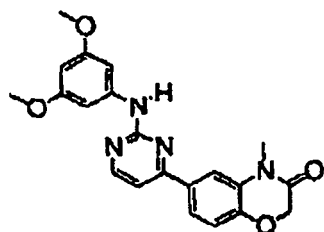
IVa-4



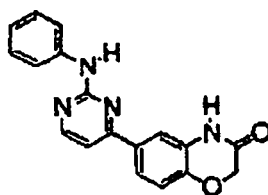
IVa-5



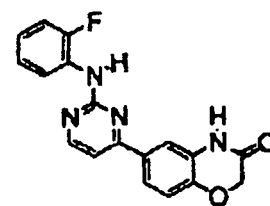
IVa-6



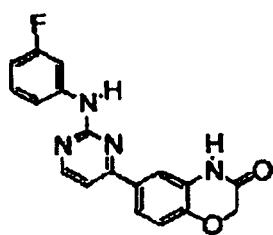
IVa-7



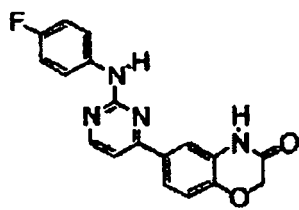
IVa-8



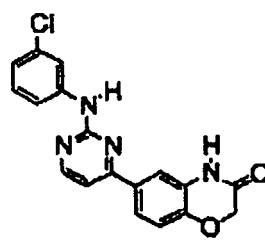
IVa-9



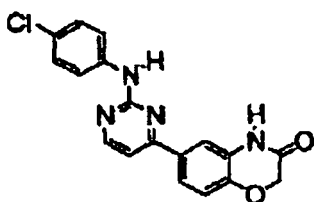
IVa-10



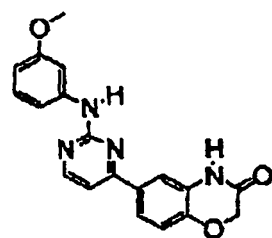
IVa-11



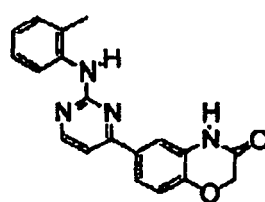
IVa-12



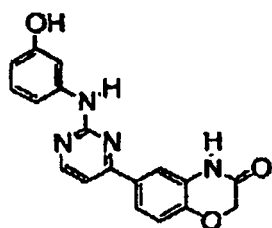
IVa-13



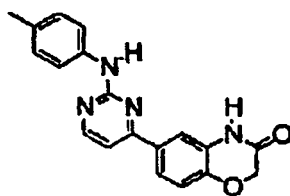
IVa-14



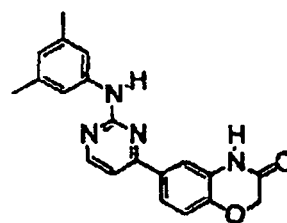
IVa-15



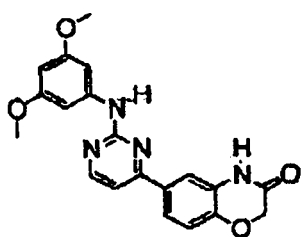
IVa-16



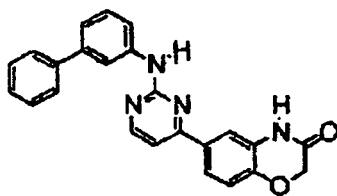
IVa-17



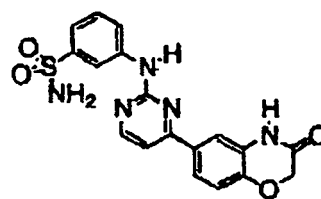
IVa-18



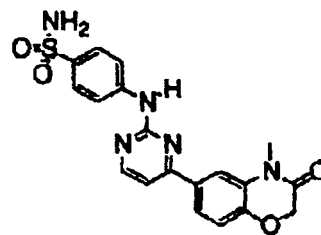
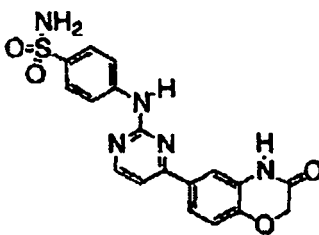
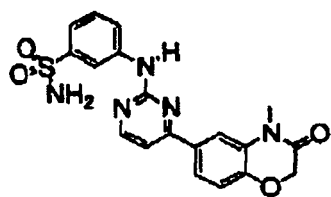
IVa-19

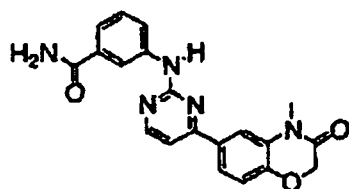
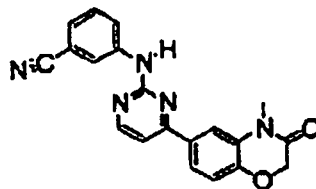
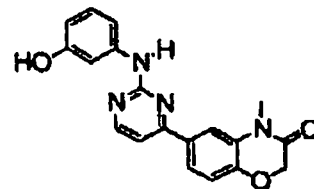
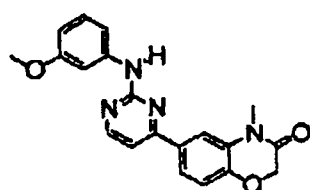
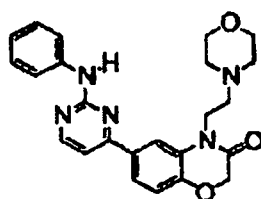
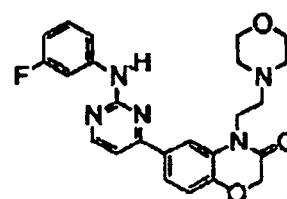
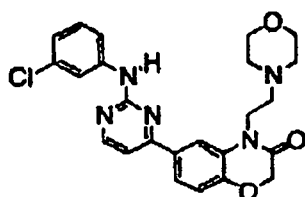
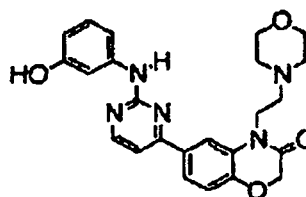
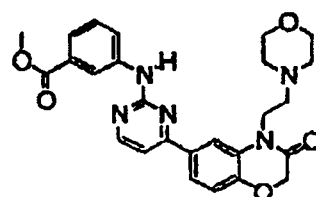
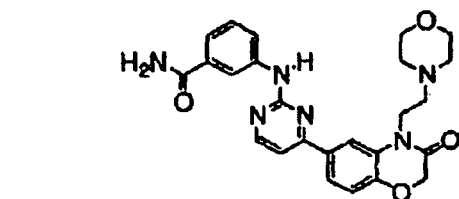
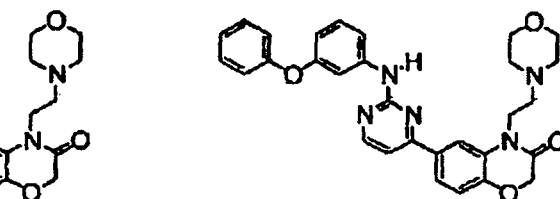
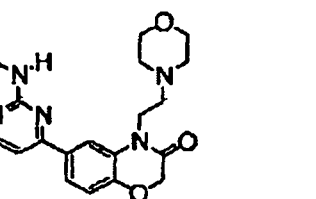
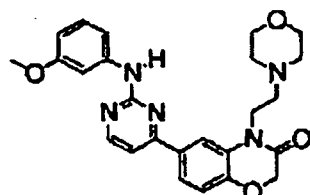
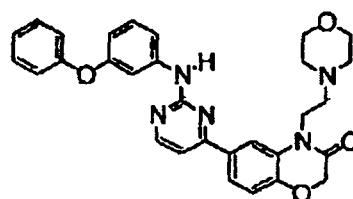
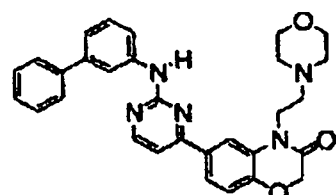


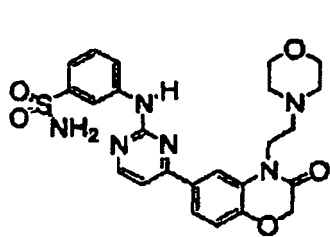
IVa-20



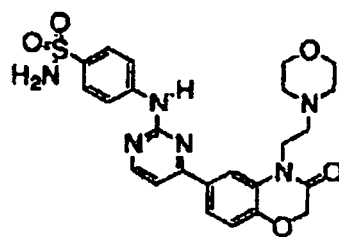
IVa-21



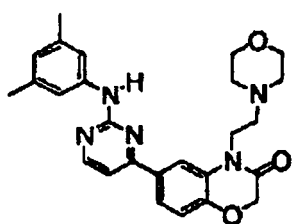
IVa-22**IVa-23****IVa-24****IVa-25****IVa-26****IVa-27****IVa-28****IVa-29****IVa-30****IVa-31****IVa-32****IVa-33****IVa-34****IVa-35****IVa-36****IVa-37**



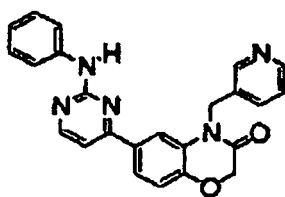
IVa-38



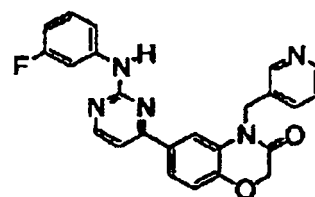
IVa-39



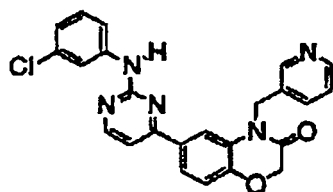
IVa-40



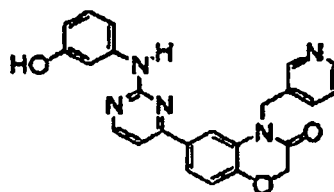
IVa-41



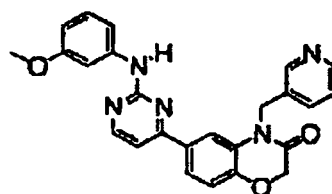
IVa-42



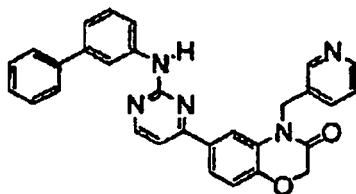
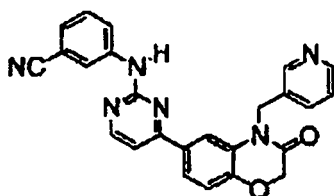
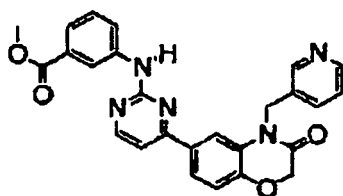
IVa-43



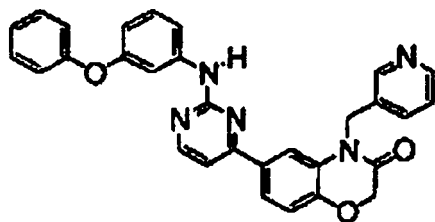
IVa-44



IVa-45

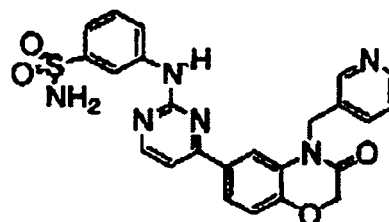


IVa-46



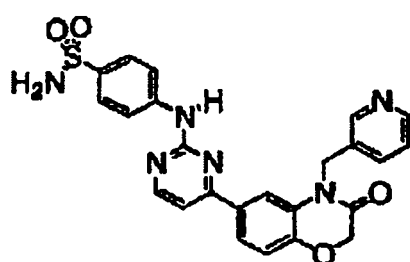
IVa-49

IVa-47

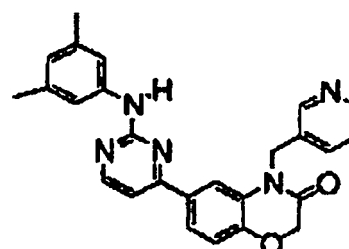


IVa-50

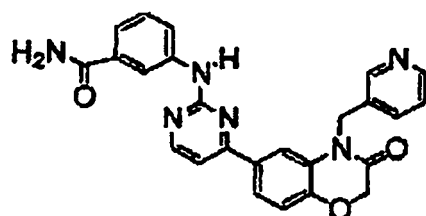
IVa-48



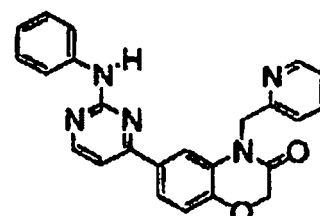
IVa-51



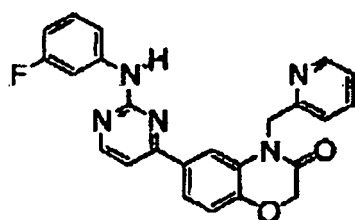
IVa-52



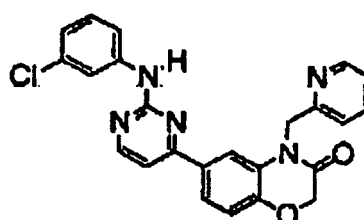
IVa-53



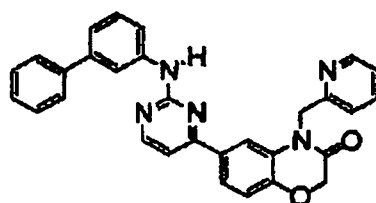
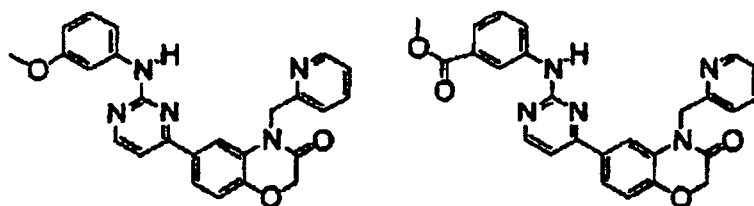
IVa-54



IVa-55



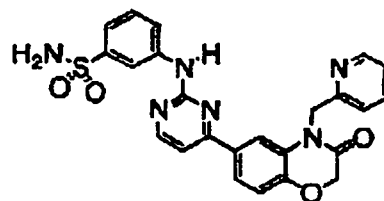
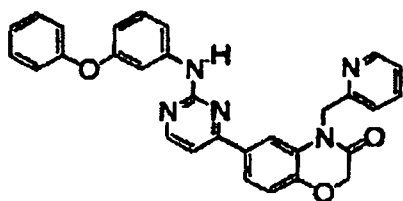
IVa-56



IVa-57

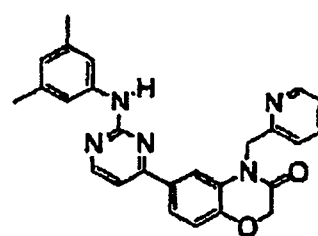
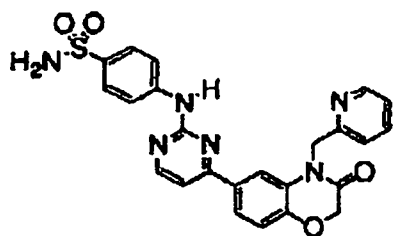
IVa-58

IVa-59



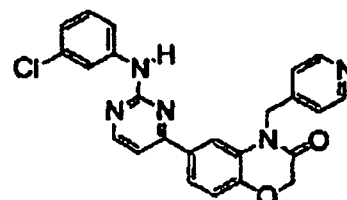
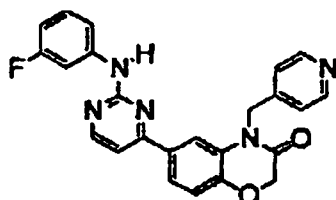
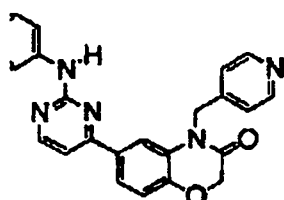
IVa-60

IVa-61



IVa-62

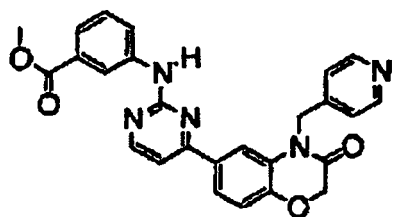
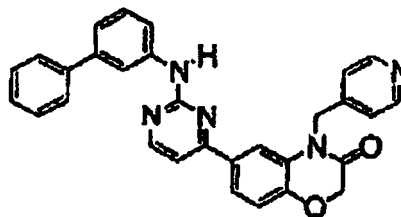
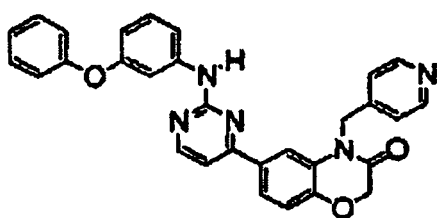
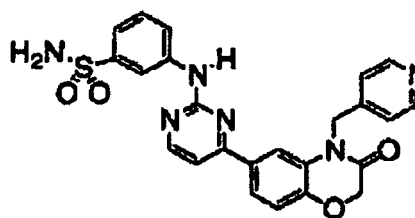
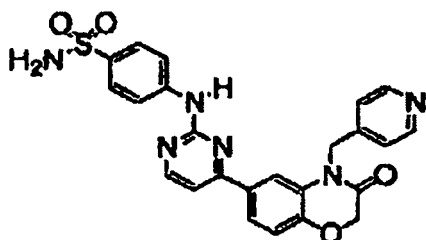
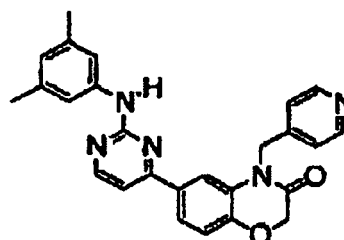
IVa-63



IVa-64

IVa-65

IVa-66

**IVa-67****IVa-68****IVa-69****IVa-70****IVa-71****IVa-72.**

5. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. La composición de la reivindicación 5, que comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico o anti-proliferativo, un tratamiento para la enfermedad Alzheimer, un tratamiento para la enfermedad de Parkinson, un agente para tratar la esclerosis múltiple (MS), un tratamiento para el asma, un agente para tratar la esquizofrenia, un agente anti-inflamatorio, un agente inmomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar trastornos óseos destructivos, un agente para tratar una enfermedad hepática, un agente para tratar un trastorno sanguíneo o un agente para tratar un trastorno de inmunodeficiencia.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición de la reivindicación 5, para ser usados en la inhibición de la actividad de quinasas de JAK-3 en un paciente.

8. Un método para inhibir la actividad de quinasas de JAK-3 en una muestra biológica, método que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o un compuesto de la reivindicación 5.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición de la reivindicación 5, para ser usado en el tratar o aliviar la gravedad de una enfermedad o trastorno seleccionado entre una respuesta inmune, una enfermedad autoinmune, una enfermedad neurodegenerativa o una enfermedad maligna sólida o hematológica, por ejemplo, cuando la enfermedad o trastorno se selecciona entre una reacción de hipersensibilidad alérgica o de tipo I, asma, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto frente a hospedante, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica familiar (FALS), leucemia o linfoma.

ES 2 289 349 T3

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición de la reivindicación 5, para ser usados con un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer, un tratamiento para la enfermedad de Parkinson, un agente para tratar la esclerosis múltiple (MS), un tratamiento para el asma, un agente para tratar la esquizofrenia, un agente antiinflamatorio, un agente inmonumulador o inmonusuopresor, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, una agente para tratar trastornos óseos destructivos, un agente para tratar una enfermedad hepática, un agente para tratar un trastorno sanguíneo o un agente para tratar un trastorno de inmunodeficiencia.

11. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición según la reivindicación 5, en la elaboración de un medicamento para tratar o aliviar a gravedad de una enfermedad o trastorno seleccionado entre una respuesta inmune, una enfermedad autoinmune, una enfermedad neurodegenerativa o una enfermedad maligna sólida o hematológica, una reacción de hipersensibilidad alérgica o de tipo I, asma, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto frente a hospedante, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica familiar (FALS), leucemia o linfoma.