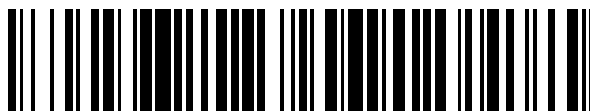


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 491**

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

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06011799 .1**  
96 Fecha de presentación: **19.12.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1702920**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.09.2006**

54 Título: **COMPUESTOS DE PIRAZOL ÚTILES COMO AGENTES INHIBIDORES DE LAS PROTEÍNA-  
QUINASAS.**

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

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2012**

73 Titular/es:  
**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**  
**130 WAVERLY STREET**  
**CAMBRIDGE, MA 02139-4242, US**

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

74 Agente: **de 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).

ES 2 375 491 T3

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazol útiles como agentes inhibidores de las proteína-quinasa

**Campo de la invención**

La presente invención está en el campo de la química médica y se refiere a compuestos que son agentes inhibidores de las proteína-quinasa, a composiciones que contienen tales compuestos y a métodos de uso. Más particularmente, esta invención se refiere a compuestos que son agentes inhibidores de la proteína-quinasa Aurora-2. La invención también se refiere a los compuestos y composiciones para usar en el tratamiento de enfermedades asociadas con proteína-quinasa, especialmente enfermedades asociadas con Aurora-2, tales como el cáncer.

**Antecedentes de la invención**

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha sido en gran medida ayudada en los últimos años por una mayor comprensión de la estructura de enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades diana. Una importante clase de enzimas que ha sido objeto de estudio extensivo son las proteína-quinasa.

Las proteína-quinasa median la transducción de señales intracelulares. Hacen esto efectuando una transferencia de grupos fosforilo desde un nucleósido trifosfato a un aceptor de proteínas que está implicado en una ruta de transmisión de señales. Hay varias quinasa y rutas a través de las cuales los estímulos extracelulares y otros provocan que ocurran una variedad de respuestas celulares dentro de la célula. Ejemplos de tales estímulos incluyen señales de tensiones químicas y medioambientales (por ejemplo, choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxinas bacterianas,  $H_2O_2$ ), citoquinas (por ejemplo, interleuquina-1 (IL-1) y el factor  $\alpha$  de la necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ )), y factores del crecimiento (por ejemplo, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede efectuar una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento, la migración y la diferenciación celular, la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, la contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteínas y la regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales activadas por sucesos mediados por proteína-quinasa. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer o enfermedades relacionadas con hormonas. Por consiguiente, ha habido un esfuerzo sustancial en química médica para encontrar agentes inhibidores de las proteína-quinasa que sean efectivos como agentes terapéuticos.

Aurora-2 es una proteína serina/treonina quinasa que ha sido implicada en cánceres de ser humano, tales como de colon, mama y otros tumores sólidos. Se cree que esta quinasa está implicada en sucesos de fosforilación de proteínas que regulan el ciclo celular. Específicamente, Aurora-2 puede jugar un papel en el control de la segregación exacta de cromosomas durante la mitosis. La regulación deficiente del ciclo celular puede conducir a la proliferación celular y a otras anomalías. Se ha encontrado que en el tejido de cáncer de colon de ser humano, la proteína Aurora-2 es sobre-expresada. Véanse, Bischoff et al., EMBO J., 1998, 17, 3052-3065; Schumacher et al., J. Cell Biol., 1998, 143, 1635-1646; Kimura et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766-13771.

La glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) es una proteína serina/treonina quinasa compuesta de  $\alpha$  y  $\beta$  isoformas que están cada uno codificados por genes distintos [Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, Curr. Opin. Genetics Dev., 10, 508-514 (2000)]. GSK-3 ha sido implicada en varias enfermedades que incluyen diabetes, enfermedad de Alzheimer, trastornos del CNS tales como trastorno maniaco depresivo y enfermedades neurodegenerativas, e hipertrofia del cardiomiocito [documento WO 99/65897; WO 00/38675; y Haq et al., J. Cell Biol. (2000) 151, 117]. Estas enfermedades pueden ser provocadas por, o ser resultado de, la operación anormal de ciertas rutas de transmisión de señales celulares en las que GSK-3 juega un papel. Se ha encontrado que GSK-3 fosforila y modula la actividad de varias proteínas reguladoras. Estas proteínas incluyen a la glucógeno sintasa que es la enzima limitante de la velocidad necesaria para la síntesis del glucógeno, la proteína Tau asociada a los microtúbulos, el factor  $\beta$ -catenina de transcripción de genes, el factor e1F2B de iniciación de la transducción, así como la ATP citrato liasa, la axina, el factor-1 del choque térmico, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB, y CEPB $\alpha$ . Estas diversas dianas proteicas implican a GSK-3 en muchos aspectos del metabolismo, la proliferación, la diferenciación y el desarrollo celular.

En una ruta mediada por GSK-3 que es relevante para el tratamiento de la diabetes tipo II, la transmisión de señales inducida por la insulina conduce a la absorción celular de la glucosa y a la síntesis del glucógeno. A lo largo de esta ruta, GSK-3 es un regulador negativo de la señal inducida por la insulina. Normalmente, la presencia de insulina provoca la inhibición de la fosforilación mediada por GSK-3 y la desactivación de la glucógeno sintasa. La inhibición de GSK-3 conduce a una mayor síntesis de glucógeno y de absorción de glucosa [Klein et al., PNAS, 93, 8455-9 (1996); Cross et al., Biochem. J., 303, 21-26 (1994); Cohen, Biochem. Soc. Trans., 21, 555-567 (1993); Massillon et al., Biochem. J. 299, 123-128 (1994)]. Sin embargo, en un paciente diabético en el que la respuesta a la insulina está deteriorada, la síntesis de glucógeno y la absorción de glucosa no aumentan a pesar de la presencia de una concentración de insulina en sangre relativamente alta. Esto conduce a una concentración de glucosa en sangre

anormalmente alta con efectos agudos y a largo plazo que finalmente pueden dar lugar a una enfermedad cardiovascular, fallo renal y ceguera. En tales pacientes, no se produce la inhibición normal de GSK-3 inducida por la insulina. También se ha informado que en pacientes con diabetes tipo II, GSK-3 es sobre-expresada [WO 00/38675]. Por lo tanto, se considera que los agentes inhibidores de GSK-3 son útiles para tratar pacientes diabéticos que padecen una respuesta deteriorada a la insulina.

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

Otro sustrato de GSK-3 es  $\beta$ -catenina la cual es degradada después de la fosforilación por GSK-3. Se ha informado de concentraciones reducidas de  $\beta$ -catenina en pacientes esquizofrénicos y también ha sido asociada con otras enfermedades relacionadas con el aumento de la muerte de células neuronales [Zhong et al., *Nature*, 395, 698-702 (1998); Takashima et al., *PNAS*, 90, 7789-93 (1993); Pei et al., *J. Neuropathol. Exp.*, 56, 70-78 (1997)].

Como resultado de la importancia biológica de GSK-3, hay un interés actual en agentes inhibidores de GSK-3 terapéuticamente efectivos. Recientemente se ha informado de pequeñas moléculas que inhiben GSK-3 [documento WO 99/65897 (Chiron) y documento WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

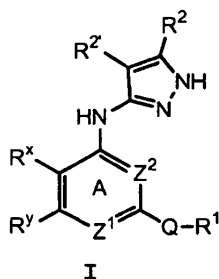
En muchas de las enfermedades anteriormente mencionadas asociadas con la actividad anormal de GSK-3 también se han considerado como dianas para tratar las mismas enfermedades otras proteína-quinasas. Sin embargo, las diversas proteína-quinasas con frecuencia actúan a través de rutas biológicas diferentes. Por ejemplo, recientemente se ha informado de ciertos derivados de quinazolina como agentes inhibidores de la quinasa p38 (documento WO 00/12497 de Scios). Se ha informado que los compuestos son útiles para tratar afecciones caracterizadas por una actividad acrecentada de p38- $\alpha$  y/o TGF- $\beta$ . Aunque la actividad de p38 ha sido implicada en una amplia variedad de enfermedades, incluyendo la diabetes, no se ha informado que la quinasa p38 sea un constituyente de una ruta de transmisión de señales de la insulina que regule la síntesis del glucógeno o la absorción de la glucosa. Por lo tanto, al contrario que GSK-3, no sería de esperar que la inhibición de p38 aumentara la síntesis del glucógeno y/o la absorción de la glucosa.

El documento WO 00/39101 describe compuestos de pirimidina para usar en el tratamiento del cáncer.

Hay una continua necesidad de encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades de seres humanos. Las proteína-quinasas Aurora-2 y GSK-3 son dianas especialmente atractivas para el descubrimiento de nuevos compuestos terapéuticos debido a sus importantes papeles en el cáncer y en la diabetes, respectivamente.

### Descripción de la invención

Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención y sus composiciones farmacéuticas son efectivos como agentes inhibidores de las proteína-quinasas, particularmente como agentes inhibidores de Aurora-2. Estos compuestos tienen la fórmula general I, y se definen más estrechamente en las reivindicaciones:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que: Z<sup>1</sup> es nitrógeno o C-R<sup>8</sup> y Z<sup>2</sup> es nitrógeno o CH, en la que al menos uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> es nitrógeno;

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son independientemente seleccionados de T-R<sup>3</sup> o L-Z-R<sup>3</sup>, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se toman conjuntamente con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-7 miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en la que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está independientemente sustituido por oxo, T-R<sup>3</sup>, o L-Z-R<sup>3</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está independientemente sustituido por R<sup>4</sup>;

Q se selecciona de  $-N(R^4)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(R^5)_2-$ , 1,2-ciclopropanodiilo, 1,2-ciclobutanodiilo, ó 1,3-ciclobutanodiilo;

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

El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que cada átomo de carbono sustituible del anillo D está independientemente sustituido por oxo,  $T-R^5$ , o  $V-Z-R^5$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D está independientemente sustituido por  $-R^4$ ;

T es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno de  $C_{1-4}$ , en la que cuando Q es  $-C(R^6)_2-$ , una unidad de metileno de dicha cadena de alquilideno de  $C_{1-4}$  está opcionalmente reemplazado por  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CONH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-NHCO_2-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)NH-$ , o  $-NHCO_2-$ ;

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

L es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^5)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

$R^2$  y  $R^{2'}$  son independientemente seleccionados de  $-R$ ,  $-T-W-R^6$ , o  $R^2$  y  $R^{2'}$  se toman conjuntamente con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por halo, oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$ , o  $-V-R^6$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo dedicho anillo formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por  $R^4$ ;

$R^3$  se seleccionada de  $-R$ , halo,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$ ),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=NOR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^7)_2$ ;

cada R se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de  $C_{1-6}$ , arilo de  $C_{6-10}$ , un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo de heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente de  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-CON(R^7)_2$ , o  $-SO_2R^7$ ;

cada  $R^5$  se selecciona independientemente de  $-R$ , halo,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^4)_2$ ;

V es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

W es  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ , o  $-CON(R^6)-$ ;

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

cada  $R^6$  se selecciona independientemente de hidrógeno o de un grupo alifático de  $C_{1-4}$ , o dos  $R^6$  sobre el mismo átomo de carbono se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

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

$R^8$  se selecciona de  $-R$ , halo,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=NOR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^4)_2$ .

Cuando se usa en la presente memoria, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. La frase "opcionalmente sustituido" se usa intercambiamente con la frase "sustituido o no sustituido" o con el

término "(no)sustituido." A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

Cuando se usa en la presente memoria, el término "alifático" significa hidrocarburos de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal, ramificada o cíclica que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación pero que no son aromáticos. Por ejemplo, grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, sustituidos o no sustituidos, lineales, ramificados o cíclicos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquilo)alquilo, (cicloalquenilo)alquilo o (cicloalquilo)alquenilo. Los términos "alquilo", "alcoxi", "hidroxialquilo", "alcoxialquilo", y "alcoxycarbonilo", usados solos o como parte de un resto mayor incluyen tanto cadenas lineales como ramificadas que contienen uno a doce átomos de carbono. Los términos "alquenilo" y "alquinilo" usados solos o como parte de un resto mayor incluirán tanto cadenas lineales como ramificadas que contienen dos a doce átomos de carbono. El término "cicloalquilo" usado sólo o como parte de un resto mayor incluirán hidrocarburos cíclicos de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación, pero que no son aromáticos.

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

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

Cuando se usan en la presente memoria, los términos "carbociclo", "carbociclilo", o "carbocíclico" significan un sistema de anillos alifáticos que tiene tres a catorce miembros. Los términos "carbociclo", "carbociclilo", o "carbocíclico" ya saturados o parcialmente insaturados, también se refieren a anillos que están opcionalmente sustituidos.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", o "carbocíclico" también incluyen anillos alifáticos que están condensados con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tales como en un decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, en los que el radical o punto de anclaje está sobre el anillo alifático.

El término "arilo" usado sólo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", o "arilooxialquilo", se refiere a grupos de anillos aromáticos que tienen cinco a catorce miembros, tales como fenilo, bencilo, fenetilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. El término "arilo" también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "arilo" puede usarse intercambiabilmente con la expresión "anillo de arilo". "Arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos aromáticos condensados en los que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos. Ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También está incluido dentro del alcance del término "arilo", como se usa en la presente memoria, un grupo en el que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tal como en un indanilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, en los que el radical o punto de anclaje está sobre el anillo aromático.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico", cuando se usan en la presente memoria, incluyen sistemas de anillos no aromáticos que tienen cinco a catorce miembros, preferiblemente cinco a diez, en los que uno o más átomos de carbono del anillo, preferiblemente uno a cuatro, están cada uno reemplazados por un heteroátomo tal como N, O ó S. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-bencimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-bencimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, [1,3]-dioxalanilo, [1,3]-ditiolanilo, [1,3]-dioxanilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo N-sustituido, 1-acetato de etilolimidinilo, benzoxanilo, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo, y benzotianilo. También están incluidos dentro del alcance del término "heterociclilo" o "heterocíclico", como se usa en la presente memoria, un grupo en el que un anillo no aromático que contiene heteroátomos está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tal como en un grupo indolinilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo, en los que el radical o punto de anclaje está sobre el anillo no aromático que contiene heteroátomos. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico" ya saturados o parcialmente insaturados, también se refieren a anillos que están opcionalmente sustituidos.

El término "heteroarilo", usado sólo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a grupos de anillos heteroaromáticos que tienen cinco a catorce miembros. Ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, 3-furazanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, isoindolilo, acridinilo, o benzoisoxazolilo. También está incluido dentro del alcance del término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, un grupo en el cual un

anillo heteroatómico está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos en los que el radical o punto de anclaje está sobre el anillo heteroaromático. Ejemplos incluyen tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y pirido[3,4-d]pirimidinilo. El término "heteroarilo" también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroarilo" puede usarse intercambiamente con la expresión "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático".

Un grupo arilo (que incluye aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y grupos semejantes) o heteroarilo (que incluye heteroaralquilo y heteroarilalcoxi grupos semejantes) puede contener uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados sobre el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo incluyen un halógeno,  $-R^{\circ}$ ,  $-OR^{\circ}$ ,  $-SR^{\circ}$ , 1,2-metilenodioxo, 1,2-etilenodioxo, OH protegido (tal como aciloxi), fenilo (Ph), Ph sustituido,  $-O(Ph)$ ,  $-O(Ph)$  sustituido,  $-CH_2(Ph)$ ,  $-CH_2(Ph)$  sustituido,  $-CH_2CH_2(Ph)$ ,  $-CH_2CH_2(Ph)$  sustituido,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ ,  $-C(O)C(O)R^{\circ}$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ ,  $-CO_2R^{\circ}$ ,  $-C(O)R^{\circ}$ ,  $-C(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-S(O)_2R^{\circ}$ ,  $-SO_2N(R^{\circ})_2$ ,  $-S(O)R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$ ,  $-C(=S)N(R^{\circ})_2$ ,  $-C(=NH)N(R^{\circ})_2$ ,  $-(CH_2)_yNHC(O)R^{\circ}$ ,  $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^{\circ})(R^{\circ})$ ; en los que cada  $R^{\circ}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático sustituido o no sustituido, un anillo de heteroarilo o heterocíclico no sustituido, fenilo (Ph), Ph sustituido,  $-O(Ph)$ ,  $-O(Ph)$  sustituido,  $-CH_2(Ph)$ , o  $-CH_2(Ph)$  sustituido; y es 0-6; y V es un grupo enlazante. Ejemplos de sustituyentes sobre el grupo alifático o el anillo de fenilo de  $R^{\circ}$  incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcocicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxi, haloalcoxi, o haloalquilo.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático pueden contener uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados sobre el átomo de carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático incluyen los listados anteriormente para el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNHR^*$ ,  $=NN(R^*)_2$ ,  $=N-$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHCO_2(\text{alquilo})$ ,  $=NNHSO_2(\text{alquilo})$ , o  $=NR^*$ , en los que cada  $R^*$  se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático no sustituido o un grupo alifático sustituido. Ejemplos de sustituyentes sobre el grupo alifático incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcocicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxi, haloalcoxi, o haloalquilo.

Sustituyentes adecuados sobre el átomo de nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen  $-R^+$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-C(O)R^+$ ,  $-O_2R^+$ ,  $-C(O)C(O)R^+$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^+$ ,  $-SO_2R^+$ ,  $-SO_2N(R^+)_2$ ,  $-C(=S)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NH)N(R^+)_2$ , y  $-NR^+SO_2R^+$ ; en los que cada  $R^+$  se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, fenilo (Ph), Ph sustituido,  $-O(Ph)$ ,  $-O(Ph)$  sustituido,  $CH_2(Ph)$ ,  $CH_2(Ph)$  sustituido, o un anillo heterocíclico o heteroarilo no sustituido. Ejemplos de sustituyentes sobre el grupo alifático o el anillo fenilo incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcocicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxi, haloalcoxi, o haloalquilo.

El término "grupo enlazante" o "enlazante" significa un resto orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los enlazantes están típicamente compuestos de un átomo tal como oxígeno o azufre, una unidad tal como  $-NH-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$ , o una cadena de átomos, tal como una cadena de alquilideno. La masa molecular de un grupo enlazante está típicamente en el intervalo de aproximadamente 14 a 200, preferiblemente en el intervalo de 14 a 96 con una longitud de hasta aproximadamente seis átomos. Ejemplos de grupos enlazantes incluyen una cadena de alquilideno de  $C_{1-6}$  saturada o insaturada la cual está opcionalmente sustituida, y en la que uno o dos átomos de carbonos saturados de la cadena están opcionalmente reemplazados por  $-C(O)-$ ,  $-C(O)C(O)-$ ,  $-CONH-$ ,  $-CONHNH-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-NHCO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NHCONH-$ ,  $-OC(O)NH-$ ,  $-NHNH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-SO_2NH-$ , o  $-NHSO_2-$ .

La expresión "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena de átomos de carbono lineal o ramificada opcionalmente sustituida, que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación. Los sustituyentes opcionales son como los anteriormente descritos para un grupo alifático.

Es permisible una combinación de sustituyentes o variables sólo si tal combinación da lugar a un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o químicamente factible es uno en el que la estructura química no es sustancialmente alterada cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

A menos que se especifique otra cosa, las estructuras representadas en la presente memoria también incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos únicos así como las mezclas enantiómeras y diastereómeras de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se especifique otra cosa, las estructuras representadas en la presente memoria también incluyen compuestos que sólo difieren en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras presentes excepto por

el reemplazamiento de un átomo de hidrógeno por uno de deuterio o tritio, o el reemplazamiento de un átomo de carbono por un átomo de carbono enriquecido con  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  están dentro del alcance de esta invención.

- Los compuestos de fórmula I o sus sales pueden formularse en composiciones. En una realización preferida, la composición es una composición farmacéutica. En una realización, la composición comprende una cantidad del agente inhibidor de las proteína-quinasas efectiva para inhibir una proteína-quinasa, particularmente Aurora-2, en una muestra biológica o en un paciente. Los compuestos de esta invención y sus composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden una cantidad efectiva del agente inhibidor de las proteína-quinasas para tratar o impedir una afección mediada por Aurora-2 y un excipiente, compuesto auxiliar o vehículo farmacéuticamente aceptable, pueden formularse para la administración a un paciente.
- 5 Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos para usar en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por Aurora-2 con un agente inhibidor de Aurora-2, método que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una de sus composiciones farmacéuticas.
- 15 La expresión "enfermedad mediada por Aurora-2" o "afección mediada por Aurora-2", cuando se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que Aurora juega un papel. Las expresiones "enfermedad mediada por Aurora-2" o "afección mediada por Aurora-2" también significan aquellas enfermedades o afecciones que son aliviadas mediante el tratamiento con un agente inhibidor de Aurora-2. Tales afecciones incluyen, sin limitación, cáncer de colon, mama, estómago y ovarios.
- 20 Otro aspecto de la invención se refiere a la actividad inhibidora de Aurora-2 en una muestra biológica, método que comprende poner en contacto la muestra biológica con el agente inhibidor de Aurora-2 de fórmula I, o una de sus composiciones.
- Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos para usar en un método de inhibir la actividad de Aurora-2 en un paciente, método que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto.
- 25 Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos para usar en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por GSK-3 con un agente inhibidor de GSK-3, método que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una de sus composiciones farmacéuticas.
- 30 Las expresiones "enfermedad mediada por GSK-3" o "afección mediada por GSK-3", cuando se usan en la presente memoria, quieren decir cualquier enfermedad u otra afección o estado perjudicial en el que se sabe que GSK-3 juega un papel. Tales enfermedades o afecciones incluyen, sin limitación, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia de cardiomiocitos, reperfusión/isquemia y calvicie.
- 35 Un aspecto de esta invención se refiere a compuestos para usar en un método de potenciar la síntesis del glucógeno y/o disminuir la concentración de glucosa en sangre en un paciente que lo necesite, método que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una de sus composiciones farmacéuticas. Este método es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro método se refiere a inhibir la producción de la proteína Tau hiperfosforilada, el cual es útil para detener o ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Otro método se refiere a inhibir la fosforilación de  $\beta$ -catenina, el cual es útil para tratar la esquizofrenia.
- 40 Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de GSK-3 en una muestra biológica, método que comprende poner en contacto la muestra biológica con un agente inhibidor de GSK-3 de fórmula I.
- Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos para usar en un método para inhibir la actividad GSK-3 en un paciente, método que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto.
- 45 Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos para usar en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por Src con un agente inhibidor de Src, método que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una de sus composiciones farmacéuticas.
- 50 Las expresiones "enfermedad mediada por Src" o "afección mediada por Src", cuando se usan en la presente memoria, significan cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que Src juega un papel. Las expresiones "enfermedad mediada por Src" o "afección mediada por Src" también significan aquellas enfermedades o afecciones que son aliviadas mediante el tratamiento con un agente inhibidor de Src. Tales afecciones incluyen, sin limitación, hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, cáncer, tratamiento sintomático de la metástasis ósea, y enfermedad de Paget. Se han descrito la proteína-quinasa Src y su implicación en varias enfermedades [Soriano, Cell, 69, 551 (1992); Soriano et al., Cell, 64, 693 (1991); Takayanagi, J. Clin. Invest., 104, 137 (1999); Boschelli,
- 55

Drugs of the Future 2000, 25(7), 717, (2000); Talamonti, J. Clin. Invest., 91, 53 (1993); Lutz, Biochem. Biophys. Res. 243, 503 (1998); Rosen, J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986); Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2251 (1987); Masaki, Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardi, Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynch, Leukemia, 7, 1416 (1993); Wiener, Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999); Staley, Cell Growth Diff., 8, 269 (1997)].

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de Src en una muestra biológica o un paciente, método que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto.

- 10 Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos para usar en un método para tratar o prevenir enfermedades mediadas por Lck con un agente inhibidor de Lck, método que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una de sus composiciones farmacéuticas.

- 15 Las expresiones "enfermedad mediada por Lck" o "afección mediada por Lck", cuando se usan en la presente memoria, significan cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que Lck juega un papel. Las expresiones "enfermedad mediada por Lck" o "afección mediada por Lck" también significan aquellas enfermedades o afecciones que son aliviadas por el tratamiento con un agente inhibidor de Lck. Las enfermedades o afecciones mediadas por Lck incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes tales como rechazo a los trasplantes, alergias, artritis reumatoide, y leucemia. Se ha descrito la asociación de Lck con varias enfermedades [Molina et al., Nature, 357, 161 (1992)].

- 20 Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de Lck en una muestra biológica o en un paciente, método que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto.

La expresión "excipiente, compuesto auxiliar o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente, compuesto auxiliar o vehículo no tóxico que puede administrarse a un paciente, junto con un compuesto de esta invención, y que no destruye su actividad farmacológica.

- 25 El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

La expresión "muestra biológica", cuando se usa en la presente memoria, incluye, sin limitación, cultivos celulares o sus extractos; preparaciones de una enzima adecuadas para ensayos *in vitro*; material biopsiado obtenido de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o sus extractos.

- 30 Una cantidad efectiva para inhibir una proteína-quinasa, por ejemplo, Aurora-2 y GSK-3, es una cantidad que provoca una inhibición mensurable de la actividad quinasa cuando se compara con la actividad de la enzima en ausencia de un agente inhibidor. Cualquier método puede usarse para determinar la inhibición, tal como, por ejemplo, los ejemplos de ensayos biológicos descritos más adelante.

- 35 Los vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en estas composiciones farmacéuticas son en general conocidos en la técnica. Incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero de ser humano, sustancias amortiguadoras del pH tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrólitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

- 40 Las composiciones de la presente invención pueden administrarse oral, parenteral, por inhalación de pulverizaciones, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginalmente o vía un reservorio implantado. El término "parenteral", cuando se usa en la presente memoria, incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.
- 45 Preferiblemente, las composiciones se administran oral, intraperitoneal o intravenosamente.

- Las formas estériles inyectables de las composiciones de esta invención pueden estar en suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes humectantes o dispersantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, como disolventes o medios de suspensión se emplean convencionalmente aceites estériles de fijación. Con este fin, cualquier aceite de fijación suave puede emplearse incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o de ricino, especialmente en sus versiones polioxietilenadas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante tipo alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares los cuales
- 50
- 55



- se usan normalmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Con fines de formular, también pueden usarse otros tensioactivos normalmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o agentes potenciadores de la biodisponibilidad que son normalmente usados en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables.
- 5 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los excipientes normalmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente, también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio.
- 10 Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.
- 15 Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Éstos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen mantequilla de coco, cera de abejas y polietilenglicoles.
- 20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse tópicamente, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.
- La aplicación tópica en el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorios rectales (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos para aplicación tópica.
- 25 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento adecuado que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más excipientes. Los excipientes para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceites minerales, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno compuesto, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceites minerales, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.
- 30 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en disolución salina isotónica de pH ajustado, o, preferiblemente, como disoluciones en una disolución salina isotónica de pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.
- 35 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse mediante aerosoles o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en disolución salina empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.
- 40 Además de los compuestos de esta invención, también pueden emplearse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención en composiciones para tratar o prevenir las enfermedades o trastornos anteriormente identificados.
- 45 Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster o sal de un éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención la cual, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibidoramente activo o uno de sus residuos. Las sales particularmente favorecidas son aquellas que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado oralmente sea más fácilmente absorbido en la sangre) o que acrecientan el suministro del compuesto original a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) en relación con las especies originales.
- 50 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, sin limitación, los siguientes derivados de los presentes compuestos: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sales metálicas de sulfonatos, carbamatos y amidas.
- 55

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales de ácidos adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. En la preparación de sales útiles como compuestos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse otros ácidos, tales como ácido oxálico, aunque no sea en sí mismos farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), metales alcalino térreos (por ejemplo, magnesio), amonio y  $N^+$ (alquilo de  $C_{1-4}$ )<sub>4</sub>. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga átomos de nitrógeno básicos de los compuestos descritos en la presente memoria. Mediante tal cuaternización pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o en aceites.

La cantidad de agente inhibidor de las proteína-quinasa que pueden combinarse con los materiales excipientes para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del paciente tratado y del modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones deben formularse para que pueda administrarse una dosificación de entre 0,01 -100 mg/kg de peso corporal/día del agente inhibidor a un paciente que reciba estas composiciones.

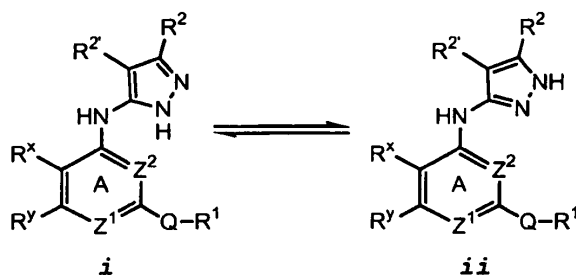
También debe entenderse que la forma de dosificación y el régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el juicio del médico que trata y de la gravedad de la enfermedad particular que se trata. La cantidad del agente inhibidor también dependerá del compuesto particular en la composición.

Dependiendo de la afección particular mediada por una proteína-quinasa a tratar o prevenir, pueden administrarse agentes terapéuticos adicionales, los cuales se administran normalmente para tratar o prevenir esa afección, junto con los agentes inhibidores de esta invención. Por ejemplo, en el tratamiento del cáncer pueden combinarse otros agentes quimioterapéuticos u otros agentes anti-proliferativos con los presentes compuestos para tratar el cáncer. Estos agentes incluyen, sin limitación, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecan, taxol, interferones y derivados de platino.

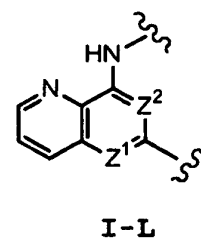
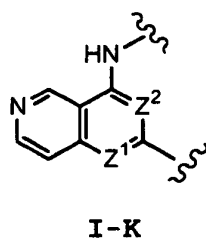
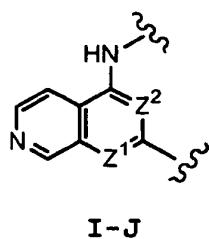
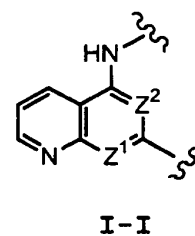
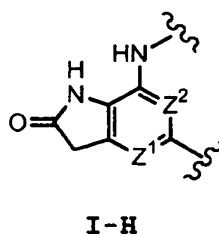
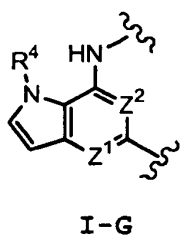
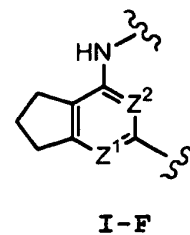
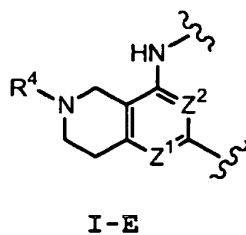
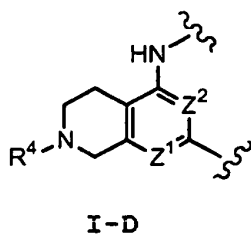
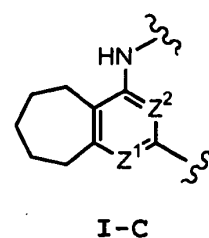
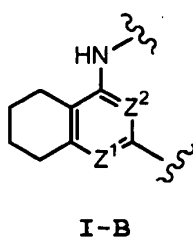
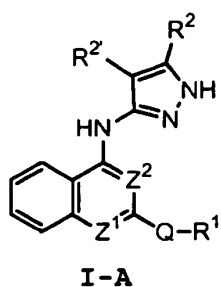
Otros ejemplos de agentes inhibidores de esta invención también pueden combinarse con agentes terapéuticos adicionales incluyen, sin limitación, agentes para tratar la diabetes tales como la insulina o análogos de la insulina, en forma inyectable o para inhalar, glitazonas, agentes inhibidores de la alfa glucosidasa, biguanidas, agentes sensibilizadores de la insulina, y sulfonil ureas; agentes anti-inflamatorios tales como corticoesteroides, agentes bloqueantes de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes inhibidores MAO, interferones, anticonvulsivos, agentes bloqueantes de los canales de iones, riluzol, y agentes anti-parkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como agentes beta-bloqueantes, agentes inhibidores ACE, diuréticos, nitratos, agentes bloqueantes de los canales del calcio, y estatinas; agentes para tratar enfermedades del hígado tales como corticoesteroides, colestiramina, interferones, y agentes antiviricos; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticoesteroides, agentes anti-leucémicos, y factores del crecimiento; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gamma globulina.

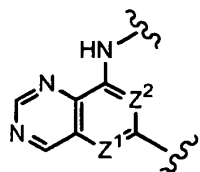
Esos agentes adicionales pueden administrarse separadamente del agente inhibidor de la composición que contiene la proteína-quinasa, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación unitaria, mezclados con el agente inhibidor de las proteína-quinasa de esta invención en una composición unitaria.

Los compuestos de esta invención pueden existir en formas tautómeras alternativas, como en las formas tautómeras *i* e *ii* mostradas a continuación. A menos que se indique otra cosa, la representación de cualquier forma tautómera incluye a la otra.

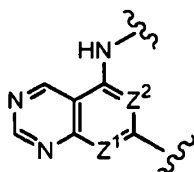


5  $R^x$  y  $R^y$  pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo condensado proporcionando un sistema de anillos bicíclico que contiene el anillo A. Los anillos  $R^x/R^y$  incluyen un anillo de 5, 6 ó 7 miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-2 heteroátomos, en el que dicho anillo  $R^x/R^y$  está opcionalmente sustituido. Ejemplos de sistemas bicíclicos que contienen el anillo A se muestran a continuación mediante los compuestos **I-A** a **I-BB**, en los que  $Z^1$  es nitrógeno o  $C(R^8)$  y  $Z^2$  es nitrógeno o  $C(H)$ .

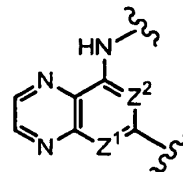




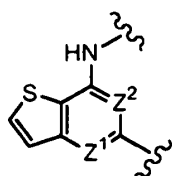
I-M



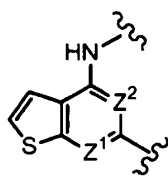
I-N



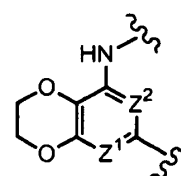
I-O



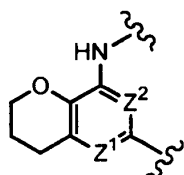
I-P



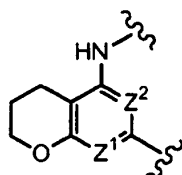
I-Q



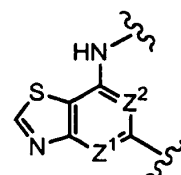
I-R



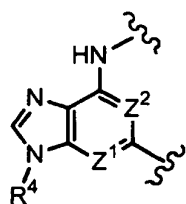
I-S



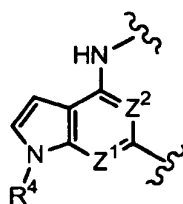
I-T



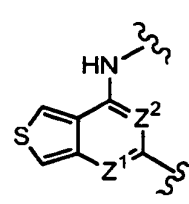
I-U



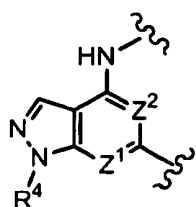
I-V



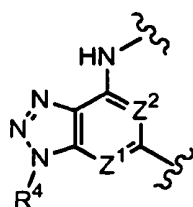
I-W



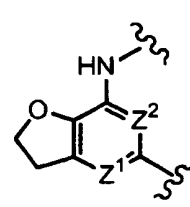
I-X



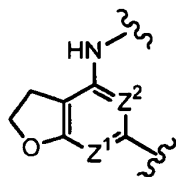
I-Y



I-Z



I-AA



I-BB

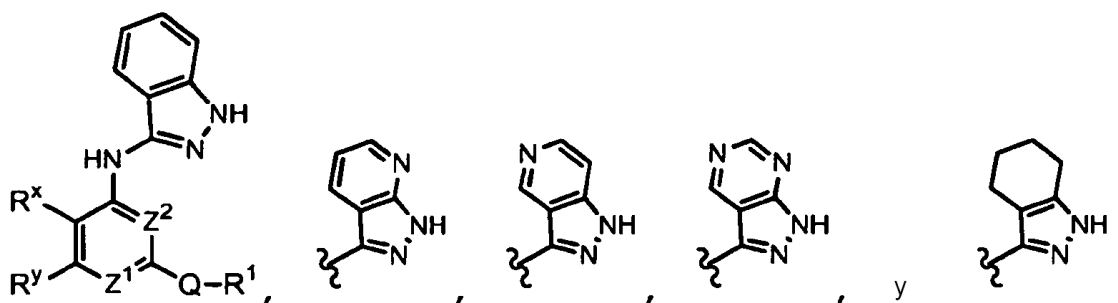
Los sistemas de anillos A bicíclicos incluyen I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-I, I-J, I-K, I-P, I-Q, I-V, y I-U, más preferiblemente I-A, I-B, I-D, I-E, I-J, I-P, y I-V, y mucho más preferiblemente I-A, I-B, I-D, I-E e I-J.

En el sistema de anillo A monocíclico, los grupos  $R^x$  preferidos, cuando están presentes, incluyen hidrógeno, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático de  $C_{1-4}$  tal como metilo, etilo, ciclopropilo, o isopropilo. Los grupos  $R^y$  preferidos, cuando están presentes, incluyen  $T-R^3$  o  $L-Z-R^3$ , en los que T es un enlace de valencia o un metileno, L es -O-, -S-,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-CO-O-$   $-N(R^4)-$ , y  $R^3$  es -R-,  $-N(R^4)_2$ , u -OR. Los grupos  $R^y$  preferidos incluyen anillos de heteroarilo o heterociclico de 5-6 miembros, tal como 2-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, o piperazinilo; un grupo alifático de  $C_{1-6}$ , tal como metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, o t-butilo; alcoxilalquilamino tal como metoxietilamino; alcoxilalquilo tal como metoximetilo o metoxietilo; alquil- o dialquilamino tal como etilamino o dimetilamino; alquil- o dialquilaminoalcoxi tal como dimetilaminopropiloxi; acetamido; y fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo o fenilo halo-sustituido.

En el sistema de anillos A bicíclico, el anillo formado cuando  $R^x$  y  $R^y$  se toman juntos puede ser sustituido o no sustituido. Los sustituyentes adecuados incluyen -R, halo,  $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-R$ , -OR,  $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-R$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ , -CN,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ , -SR,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^4)_2$ , en los que R y  $R^4$  son como se definieron anteriormente.

Los sustituyentes preferidos del anillo  $R^x/R^y$  incluyen -halo, -R, -OR, -COR,  $-CO_2R$ ,  $-CON(R^4)_2$ , -CN,  $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-R$ ,  $-NO_2-N(R^4)_2$ ,  $-NR^4COR$ ,  $-NR^4SO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ , en los que R es hidrógeno o un grupo alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido.

$R^2$  y  $R^{2'}$  pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo condensado, proporcionando así un sistema de anillos bicíclicos que contiene un anillo de pirazol. Los anillos condensados preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros ring, en el que dicho anillo condensado está opcionalmente sustituido. Éstos se ejemplifican en los compuestos de la siguiente fórmula I que tienen un sistema de anillos bicíclico que contiene pirazol:

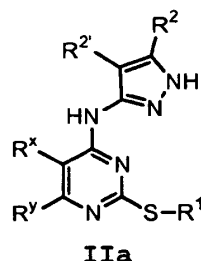


Los sustituyentes preferidos sobre el anillo condensado  $R^2/R^{2'}$  incluyen uno o más de los siguientes: -halo,  $-N(R^4)_2$ , -alquilo de  $C_{1-3}$ , -haloalquilo de  $C_{1-3}$ ,  $-NO_2$ ,  $-O(\text{alquilo de } C_{1-3})$ ,  $-CO_2(\text{alquilo de } C_{1-3})$ , -CN,  $-SO_2(\text{alquilo de } C_{1-3})$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(\text{alquilo de } C_{1-3})$ ,  $-NHC(O)(\text{alquilo de } C_{1-3})$ ,  $-C(O)NH_2$ , y  $-CO(\text{alquilo de } C_{1-3})$ , en los que el grupo (alquilo de  $C_{1-3}$ ) es mucho más preferiblemente metilo.

Cuando el sistema de anillos de pirazol es monocíclico, los grupos  $R^2$  preferidos incluyen hidrógeno, alifático de  $C_{1-4}$ , alcoxicarbonilo, fenilo (no)sustituido, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, feniloaminocarbonilo, y (N-heterocicli)carbonilo. Ejemplos de tales sustituyentes  $R^2$  preferidos incluyen metilo, ciclopropilo, etilo, isopropilo, propilo, t-butilo, ciclopentilo, fenilo,  $CO_2H$ ,  $CO_2CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ ,  $CONHCH(CH_3)_2$ ,  $CONHCH_2CH=CH_2$ ,  $CONHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $CONHCH_2Ph$ ,

CONH(ciclohexil), CON(Et)<sub>2</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ph, CONH(n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), CON(Et)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CONHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CON(n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, CO(3-metoximetilpirrolidin-1-il), CONH(3-tolil), CONH(4-tolil), CONHCH<sub>3</sub>, CO(morfolin-1-il), CO(4-metilpiperazin-1-il), CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CONH<sub>2</sub>, y CO(piperidin-1-il). Un grupo R<sup>2</sup> preferido es hidrógeno.

Una realización que es particularmente útil para tratar enfermedades mediadas por Aurora-2 se relaciona con compuestos de fórmula **IIa**, compuestos que no forman parte de la presente invención:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que: R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-7 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está independientemente sustituido por oxo, T-R<sup>3</sup>, o L-Z-R<sup>3</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está independientemente sustituido por R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> es T-(Anillo D);

El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo or carbociclilo, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo D está independientemente sustituido por oxo, T-R<sup>5</sup>, o V-Z-R<sup>5</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D está independientemente sustituido por -R<sup>4</sup>;

T es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno de C<sub>1-4</sub>;

Z es una cadena de alquilideno de C<sub>1-4</sub>;

L es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, o -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son independientemente seleccionados de -R, -T-W-R<sup>6</sup>, o R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> está independientemente sustituido por halo, oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup>, o -V-R<sup>6</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> está independientemente sustituido por R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(alifático de C<sub>1-6</sub>), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NOR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C<sub>1-6</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub>, un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo de heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

cada R<sup>4</sup> está independientemente seleccionado de -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

cada R<sup>5</sup> está independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

V es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -

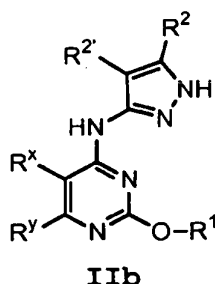
$C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

5 W es  $-C(R^5)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ , o  $-CON(R^6)-$ ;

cada  $R^6$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, o dos grupos  $R^6$  sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

10 cada  $R^7$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, o dos  $R^7$  sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros.

Otra realización de esta invención refiere a compuestos de fórmula **Iib**, compuestos que no forman parte de la presente invención:



15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

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

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

25 El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo or carbociclilo, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo D está independientemente sustituido por oxo,  $T-R^5$ , o  $V-Z-R^5$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D está independientemente sustituido por  $-R^4$ ;

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

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

30 L es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

35  $R^2$  y  $R^{2'}$  son independientemente seleccionados de  $-R$ ,  $-T-W-R^6$ , o  $R^2$  y  $R^{2'}$  se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por halo, oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$ , o  $-V-R^6$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por  $R^4$ ;

40  $R^3$  se selecciona de  $-R$ ,  $-halo$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2$ (alifático de  $C_{1-6}$ ),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=NOR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^7)_2$ ;

cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C<sub>1-6</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub>, un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo de heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

5 cada R<sup>4</sup> está independientemente seleccionado de -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

cada R<sup>5</sup> está independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

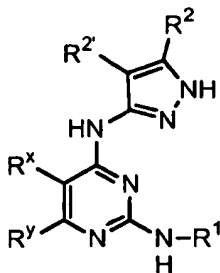
10 V es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, o -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

15 W es -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, o -CON(R<sup>6</sup>)-;

cada R<sup>6</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, o dos grupos R<sup>6</sup> sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

20 cada R<sup>7</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o dos R<sup>7</sup> sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros.

Otra realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmula **IIc**, compuestos que no forman parte de la presente invención:



**IIc**

25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-7 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está independientemente sustituido por oxo, T-R<sup>3</sup>, o L-Z-R<sup>3</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está independientemente sustituido por R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> es T-(Anillo D);

35 El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo or carbociclilo, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo D está independientemente sustituido por oxo, T-R<sup>5</sup>, o V-Z-R<sup>5</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D está independientemente sustituido por -R<sup>4</sup>;

T es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno de C<sub>1-4</sub>;

Z es una cadena de alquilideno de C<sub>1-4</sub>;

40 L es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -



$C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

- 5  $R^2$  y  $R^{2'}$  son independientemente seleccionados de  $-R$ ,  $-T-W-R^6$ , o  $R^2$  y  $R^{2'}$  se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por halo, oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$ , o  $-V-R^6$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por  $R^4$ ;

- 10  $R^3$  se selecciona de  $-R$ ,  $-halo$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-CO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$ ),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=NOR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^4)_2$ ;

cada  $R$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de  $C_{1-6}$ , arilo de  $C_{6-10}$ , un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo de heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

- 15 cada  $R^4$  está independientemente seleccionado de  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-CON(R^7)_2$ , o  $-SO_2R^7$ ;

cada  $R^5$  está independientemente seleccionado de  $-R$ , halo,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^4)_2$ ;

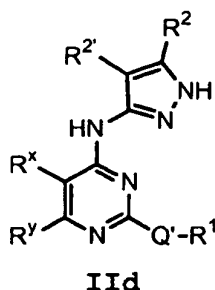
- 20  $V$  es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

- 25  $W$  es  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ , o  $-CON(R^6)-$ ;

cada  $R^6$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, o dos grupos  $R^6$  sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

- 30 cada  $R^7$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, o dos  $R^7$  sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros.

Otra realización que es particularmente útil para tratar enfermedades mediadas por Aurora-2 se refiere a compuestos de fórmula **IIId**, compuestos que no forman parte de la presente invención:



- 35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

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

- 40  $R^x$  y  $R^y$  se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-7 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por  $R^x$  y  $R^y$  está independientemente sustituido por oxo,  $T-R^3$ , o  $L-Z-R^3$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por  $R^x$  y  $R^y$  está independientemente sustituido por  $R^4$ ;

R<sup>1</sup> es T-(Anillo D);

El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo D está independientemente sustituido por oxo, T-R<sup>5</sup>, o V-Z-R<sup>5</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D está independientemente sustituido por -R<sup>4</sup>;

T es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno de C<sub>1-4</sub>; en la que cuando Q' es -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-un grupo metileno de dicha cadena de alquilideno de C<sub>1-4</sub> está opcionalmente reemplazado por -O-, -S-, -N(R<sup>4</sup>)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -CO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, o -NHCO<sub>2</sub>-;

Z es una cadena de alquilideno de C<sub>1-4</sub>;

L es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, o -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son independientemente seleccionados de -R-, -T-W-R<sup>6</sup>, o R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> está independientemente sustituido por halo, oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup>, o -V-R<sup>6</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> está independientemente sustituido por R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona de -R-, halo, -OR-, -C(=O)R-, -CO<sub>2</sub>R-, -COCOR-, -COCH<sub>2</sub>COR-, -NO<sub>2</sub>-, -CN-, -S(O)R-, -S(O)<sub>2</sub>R-, -SR-, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-, -OC(=O)R-, -N(R<sup>7</sup>)COR-, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub>), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -C=NOR-, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R-, o -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C<sub>1-6</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub>, un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo de heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

cada R<sup>4</sup> está independientemente seleccionado de -R<sup>7</sup>-, -COR<sup>7</sup>-, -CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-, o -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

cada R<sup>5</sup> está independientemente seleccionado de -R-, halo, -OR-, -C(=O)R-, -CO<sub>2</sub>R-, -COCOR-, -NO<sub>2</sub>-, -CN-, -S(O)R-, -SO<sub>2</sub>R-, -SR-, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -CON(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -OC(=O)R-, -N(R<sup>4</sup>)COR-, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -C=N-OR-, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R-, o -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

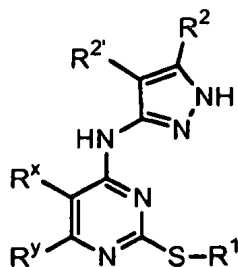
V es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, o -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

W es -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, o -CON(R<sup>6</sup>)-;

cada R<sup>6</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, o dos grupos R<sup>6</sup> sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; cada R<sup>6'</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, o dos grupos R<sup>6'</sup> sobre el mismo átomo de carbono se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 3-6 miembros; y

cada R<sup>7</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o dos R<sup>7</sup> sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros.

Otra realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmula **IIIa**:



IIIa

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

$R^x$  y  $R^y$  se seleccionan de T- $R^3$  o L-Z- $R^3$ ;

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

- 5 El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo D está independientemente sustituido por oxo, T- $R^5$ , o V-Z- $R^5$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D está independientemente sustituido por - $R^4$ ;

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

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

- L es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-, -N( $R^6$ )-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N( $R^6$ )CO-, -N( $R^6$ )C(O)O-, -N( $R^6$ )CON( $R^6$ )-, -N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-, -N( $R^6$ )N( $R^6$ )-, -C(O)N( $R^6$ )-, -OC(O)N( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>O-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>S-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )C(O)-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )C(O)O-, -C( $R^6$ )=NN( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )=N-O-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )N( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-, o -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )CON( $R^6$ )-;

- 15  $R^2$  y  $R^{2'}$  se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado seleccionado de pirido, pirimido y un anillo carbociclilo insaturado de 6 miembros, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por halo, oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, - $R^7$ , o -V- $R^6$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por  $R^4$ ;

- $R^3$  se selecciona de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -CON( $R^7$ )<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N( $R^7$ )<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N( $R^7$ )COR, -N( $R^7$ )CO<sub>2</sub> (alifático de  $C_{1-6}$ ), -N( $R^4$ )N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -C=NN( $R^4$ )<sub>2</sub>, -C=NOR, -N( $R^7$ )CON( $R^7$ )<sub>2</sub>, -N( $R^7$ )SO<sub>2</sub>N( $R^7$ )<sub>2</sub>, -N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N( $R^7$ )<sub>2</sub>;

- 25 cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de  $C_{1-6}$ , arilo de  $C_{6-10}$ , un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo de heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

cada  $R^4$  está independientemente seleccionado de - $R^7$ , -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido), -CON( $R^7$ )<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

- 30 cada  $R^5$  está independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -CON( $R^4$ )<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N( $R^4$ )COR, -N( $R^4$ )CO<sub>2</sub> (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido), -N( $R^4$ )N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -C=NN( $R^4$ )<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N( $R^4$ )CON( $R^4$ )<sub>2</sub>, -N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N( $R^4$ )<sub>2</sub>;

- 35 V es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-, -N( $R^6$ )-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N( $R^6$ )CO-, -N( $R^6$ )C(O)O-, -N( $R^6$ )CON( $R^6$ )-, -N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-, -N( $R^6$ )N( $R^6$ )-, -C(O)N( $R^6$ )-, -OC(O)N( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>O-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>S-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )C(O)-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )C(O)O-, -C( $R^6$ )=NN( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )=N-O-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )N( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-, o -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )CON( $R^6$ )-;

W es -C( $R^6$ )<sub>2</sub>O-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>S-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C( $R^6$ )OC(O)-, -C( $R^6$ )OC(O)N( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )CO-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )C(O)O-, -C( $R^6$ )=NN( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )=N-O-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )N( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )CON( $R^5$ )-, o -CON( $R^6$ )-;

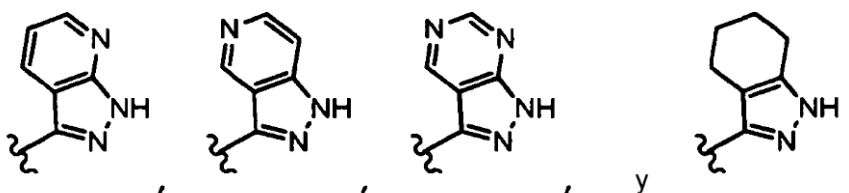
- 40 cada  $R^6$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, o dos grupos  $R^6$  sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

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

5 Los grupos  $R^x$  preferidos de fórmula **IIIa** incluyen hidrógeno, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático de  $C_{1-4}$  tal como metilo, etilo, ciclopropilo, o isopropilo.

10 Los grupos  $R^y$  preferidos de fórmula **IIIa** incluyen  $T-R^3$  o  $L-Z-R^3$  en los que T es un enlace de valencia o un metileno, L es  $-O-$ ,  $-S-$ , o  $-N(R^4)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-CO-$  y  $R^3$  es  $-R$ ,  $-N(R^4)_2$ , o  $-OR$ . Ejemplos de grupos  $R^y$  preferidos incluyen 2-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alcoxialquilamino tal como metoxietilamino, alcoxialquilo tal como metoximetilo o metoxietilo, alquil- o dialquilamino tal como etilamino o dimetilamino, alquil- o dialquilaminoalcoxi tal como dimetilaminopropiloxi, acetamido, fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo o halo-sustituido fenilo.

15 Los grupos  $R^2$  y  $R^{2'}$  de fórmula **IIIa** se toman juntos para formar un anillo condensado, proporcionando así un sistema de anillos bicíclicos que contiene un anillo de pirazol. Los anillos condensados preferidos incluyen pirido, pirimido, y un anillo carbociclo de 6 miembros parcialmente insaturado. Estos se ejemplifican en los siguientes compuestos de fórmula **IIIa** que tienen un sistema de anillos bicíclicos que contiene pirazol:



20 Los sustituyentes preferidos sobre el anillo  $R^2/R^{2'}$  condensado de fórmula **IIIa** incluyen uno o más de los siguientes: -halo,  $-N(R^4)_2$ , alquilo de  $C_{1-4}$ , haloalquilo de  $C_{1-4}$ ,  $-NO_2$ ,  $-O$ (alquilo de  $C_{1-4}$ ),  $-CO_2$ (alquilo de  $C_{1-4}$ ),  $-CN$ ,  $-SO_2$ (alquilo de  $C_{1-4}$ ),  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2$ (alquilo de  $C_{1-4}$ ),  $-NHC(O)$ (alquilo de  $C_{1-4}$ ),  $-C(O)NH_2$ , y  $-CO$ (alquilo de  $C_{1-4}$ ), en los que el grupo (alquilo de  $C_{1-4}$ ) es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico. Preferiblemente, el grupo (alquilo de  $C_{1-4}$ ) es metilo.

25 Cuando el sistema de anillos de pirazol de fórmula **IIIa** es monocíclico, los grupos  $R^2$  preferidos incluyen hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático de  $C_{1-6}$ . Ejemplos de tales grupos  $R^2$  preferidos incluyen H, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, i-propilo, ciclopentilo, hidroxipropilo, metoxipropilo, y benciloxipropilo. Un grupo  $R^{2'}$  preferido es hidrógeno.

Cuando el anillo D de fórmula **IIIa** es monocíclico, los grupos preferidos para el anillo D incluyen fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo.

30 Cuando el anillo D de fórmula **IIIa** es bicíclico, los grupos preferidos para el anillo D incluyen naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bencimidazolilo, quinolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, cinolinilo, acetato de etilolazinilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, 1,8-naftiridinilo y isoquinolinilo.

35 Sobre el anillo D de fórmula **IIIa**, los sustituyentes  $T-R^5$  o  $V-Z-R^5$  preferidos incluyen -halo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , grupo alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ , anyd  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , en los que R se selecciona de hidrógeno, un grupo alifático de  $C_{1-6}$ , fenilo, un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros. Los sustituyentes  $R^5$  más preferidos incluyen  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONHMe$ ,  $-CONHEt$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHAc$ ,  $-NHSO_2Me$ ,  $-NHSO_2Et$ ,  $-NHSO_2(n-propil)$ ,  $-NHSO_2(isopropil)$ ,  $-NHCOEt$ ,  $-NHCOCH_2NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_2N(CO_2t-Bu)CH_3$ ,  $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCO(ciclopropil)$ ,  $-NHCO(isobutil)$ ,  $-NHCOCH_2(morfolin-4-il)$ ,  $-NHCOCH_2CH_2(morfolin-4-il)$ ,  $-NHCOCH_2CH_2CH_2(morfolin-4-il)$ ,  $-NHCO_2(t-butil)$ ,  $-NH(alifático de C_{1-4})$  tal como  $-NHMe$ ,  $-N(alifático de C_{1-4})_2$  tal como  $-NMe_2$ ,  $OH$ ,  $-O(alifático de C_{1-4})$  tal como  $-OMe$ , alifático de  $C_{1-4}$  tal como metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, o t-butilo, y  $-CO_2(alifático de C_{1-4})$ .

Los compuestos preferidos de fórmula **IIIa** tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo que consisten en:

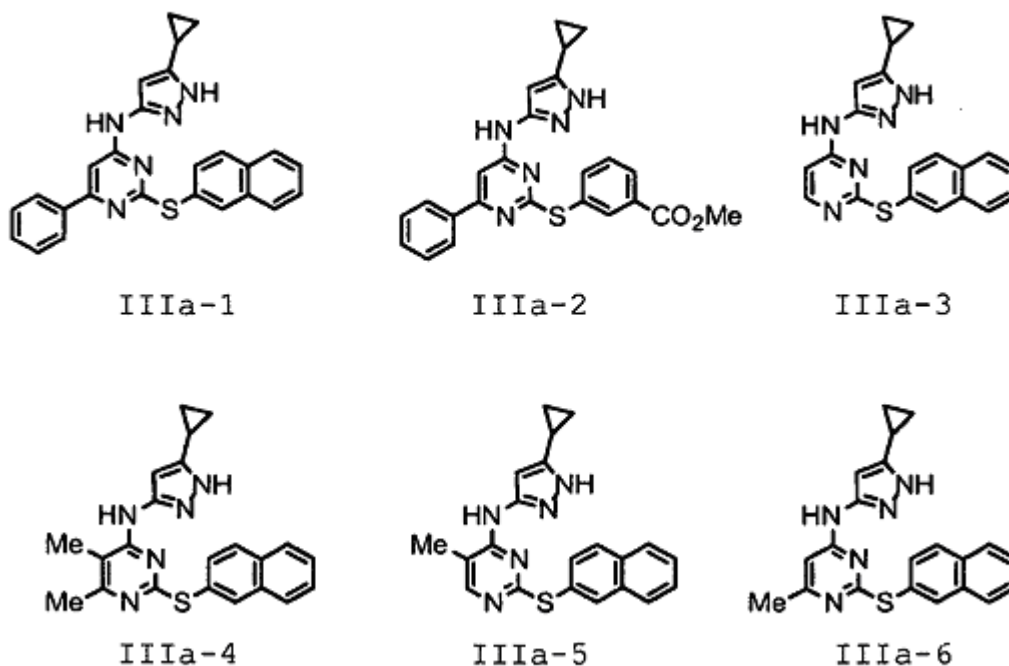
- 45 (a)  $R^x$  es hidrógeno, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático de  $C_{1-4}$ ;
- (b)  $R^y$  es  $T-R^3$  o  $L-Z-R^3$ , en los que T es un enlace de valencia o un metileno y  $R^3$  es  $-R$ ,  $-N(R^4)_2$ , o  $-OR$ ;
- (c)  $R^1$  es  $T$ -(Anillo D), en el que T es un enlace de valencia o una unidad de metileno; y

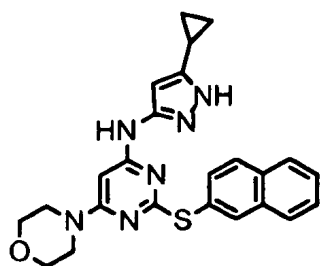
(d) El anillo D es un anillo heteroarilo o arilo monocíclico de 5-7 miembros o bicíclico de 8-10 miembros.

Los compuestos más preferidos de fórmula **IIIa** tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo que consisten en:

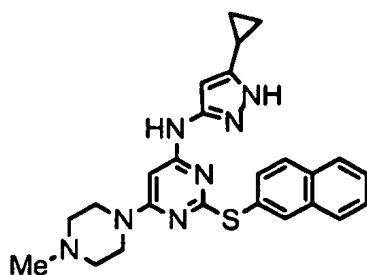
- 5 (a)  $R^y$  es  $T-R^3$  o  $L-Z-R^3$ , en los que T es un enlace de valencia o un metileno y  $R^3$  se selecciona de -R, -OR, o  $-N(R^4)_2$ , en los que R se selecciona de hidrógeno, un grupo alifático de  $C_{1-6}$ , o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros;
- (b)  $R^1$  es T-(Anillo D), en el que T es un enlace de valencia;
- (c) El anillo D es un anillo heteroarilo o arilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros; y
- (d) L es -O-, -S-, o  $-N(R^4)-$ .
- 10 Incluso, los compuestos más preferidos de fórmula **IIIa** tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo que consisten en:
- (a)  $R^x$  es hidrógeno metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, isopropilo, metilamino o acetimido;
- (b)  $R^y$  se selecciona de 2-piridilo, 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alcóxialquilamino, alcóxialquilo, alquil- o dialquilamino, alquil- o dialquilaminoalcóxido, acetamido, fenilo opcionalmente sustituido, o metoximetilo; y
- 15 (c)  $R^1$  es T-(Anillo D), en el que T es un enlace de valencia y el anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el anillo D está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados de -halo, -CN,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , un grupo alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, -OR,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ , o  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ .
- 20 Compuestos representativos de fórmula **IIIa** se muestran a continuación en la tabla 5.

Tabla 5

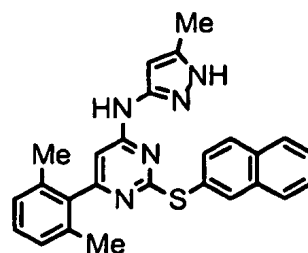




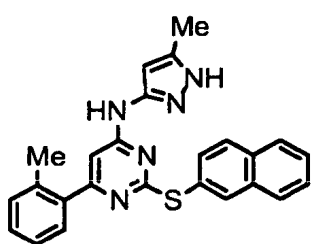
IIIa-7



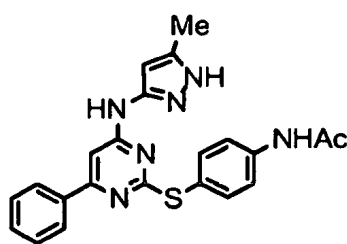
IIIa-8



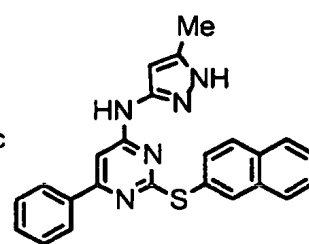
IIIa-9



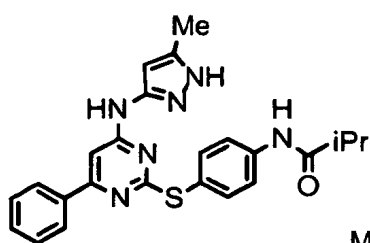
IIIa-10



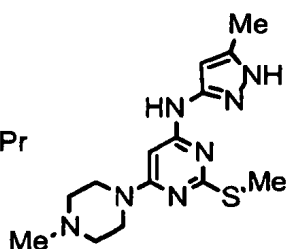
IIIa-11



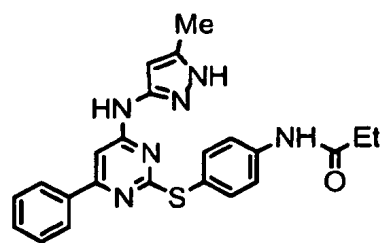
IIIa-12



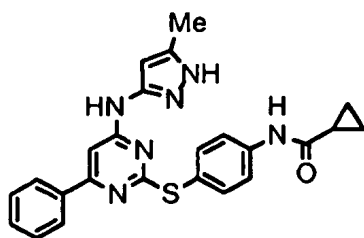
IIIa-13



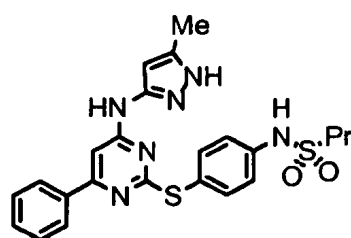
IIIa-14



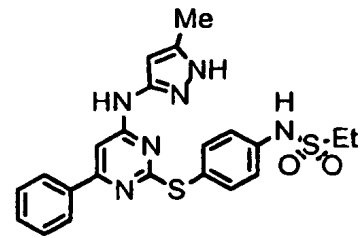
IIIa-15



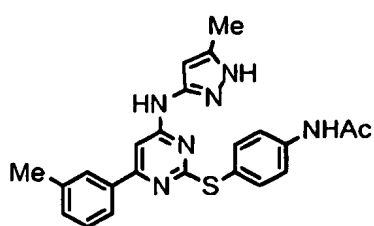
IIIa-16



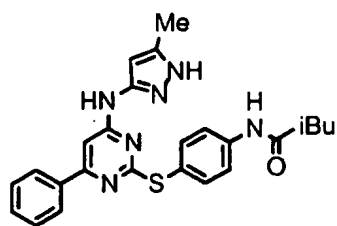
IIIa-17



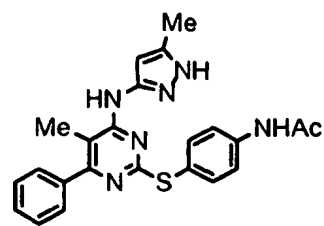
IIIa-18



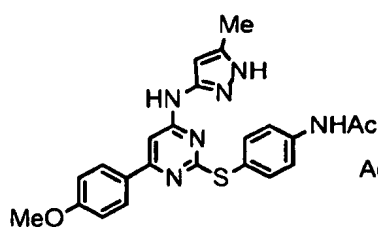
IIIa-19



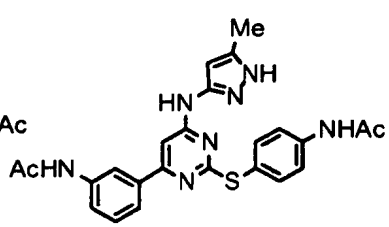
IIIa-20



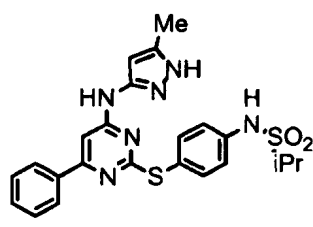
IIIa-21



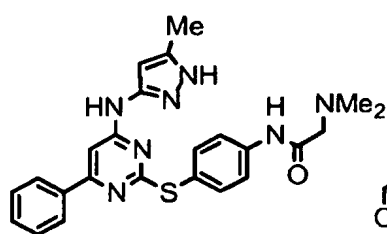
IIIa-22



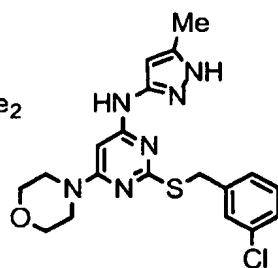
IIIa-23



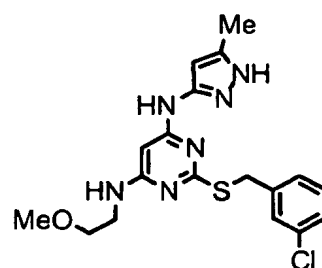
IIIa-24



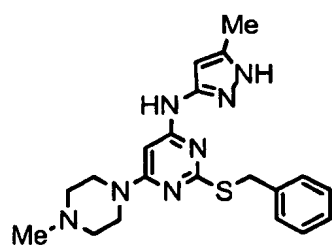
IIIa-25



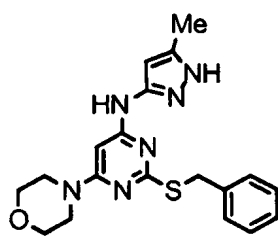
IIIa-26



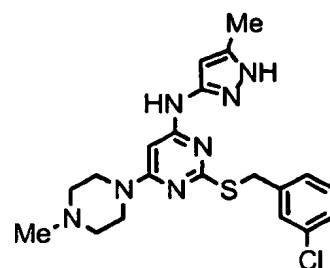
IIIa-27



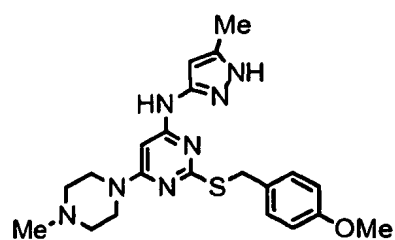
IIIa-28



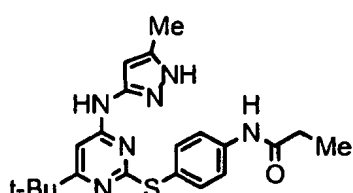
IIIa-29



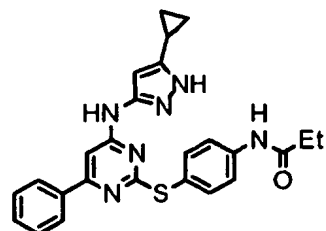
IIIa-30



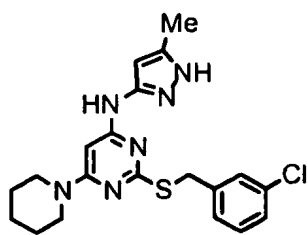
IIIa-31



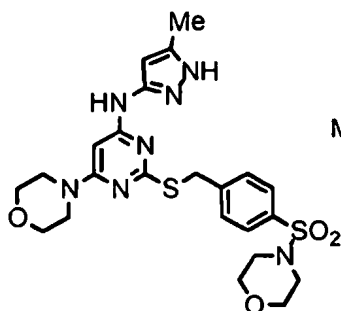
IIIa-32



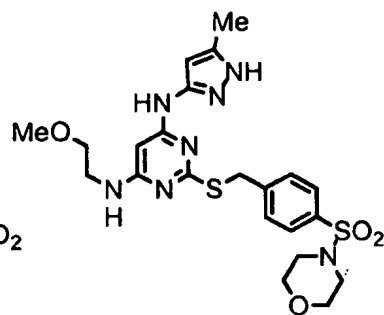
IIIa-33



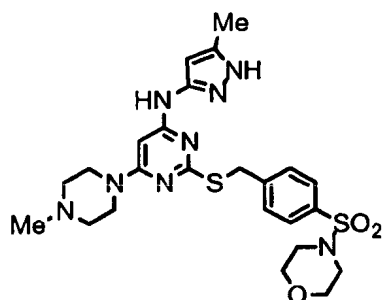
IIIa-34



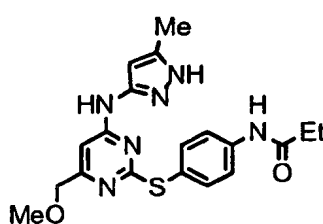
IIIa-35



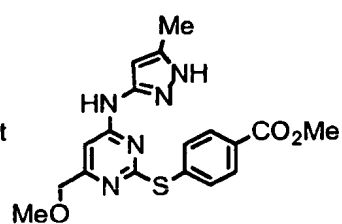
IIIa-36



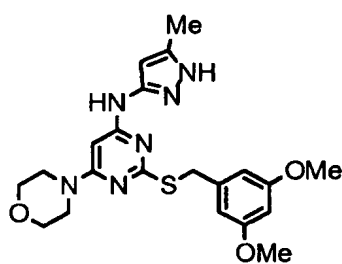
IIIa-37



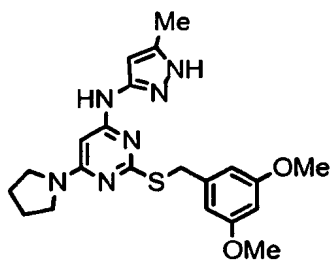
IIIa-38



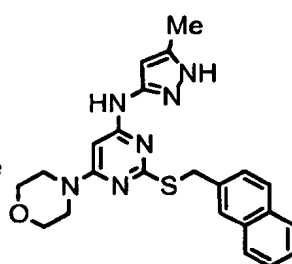
IIIa-39



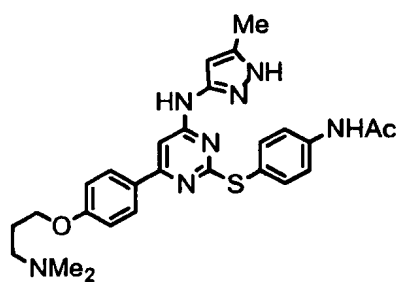
IIIa-40



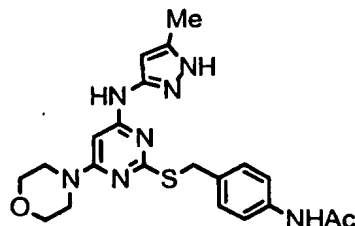
IIIa-41



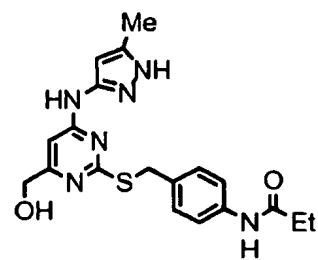
IIIa-42



IIIa-43

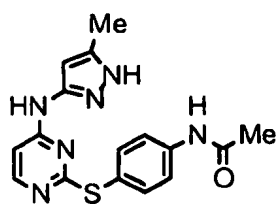


IIIa-44

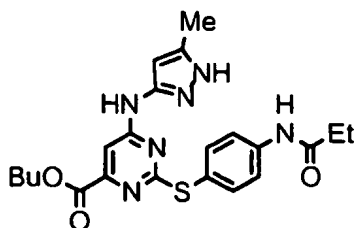


IIIa-45

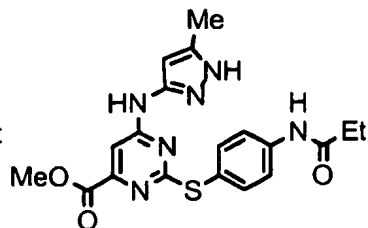




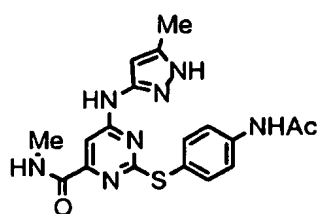
IIIa-46



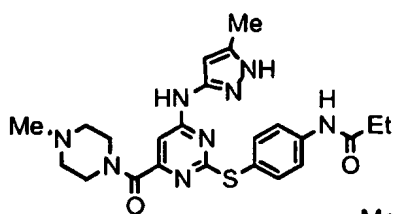
IIIa-47



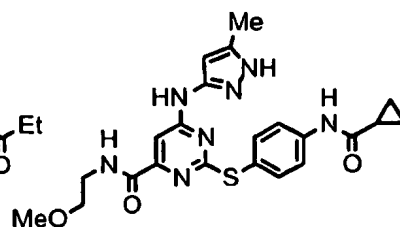
IIIa-48



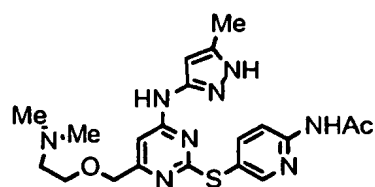
IIIa-49



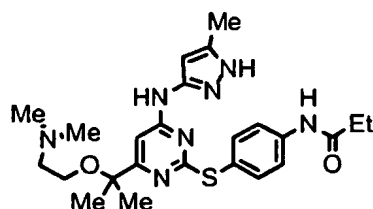
IIIa-50



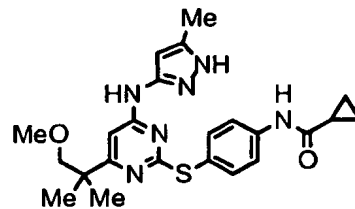
IIIa-51



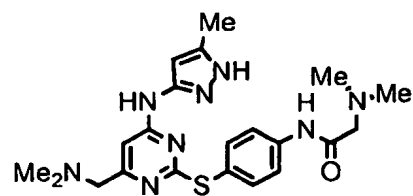
IIIa-52



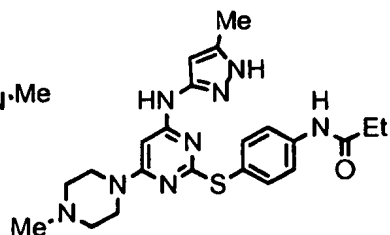
IIIa-53



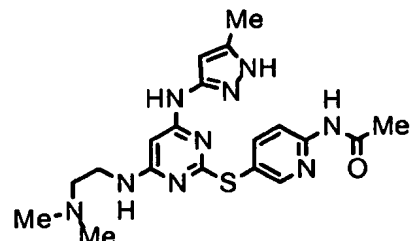
IIIa-54



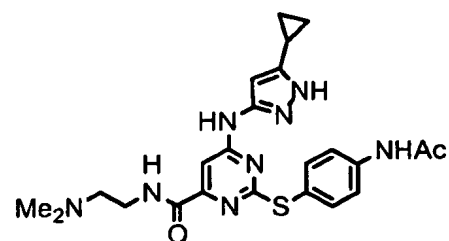
IIIa-55



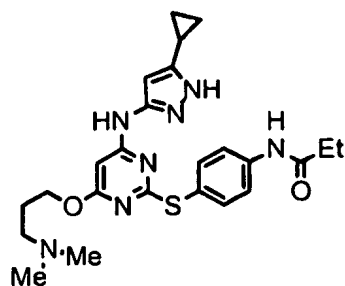
IIIa-56



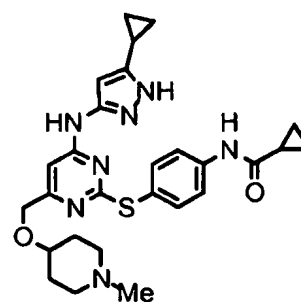
IIIa-57



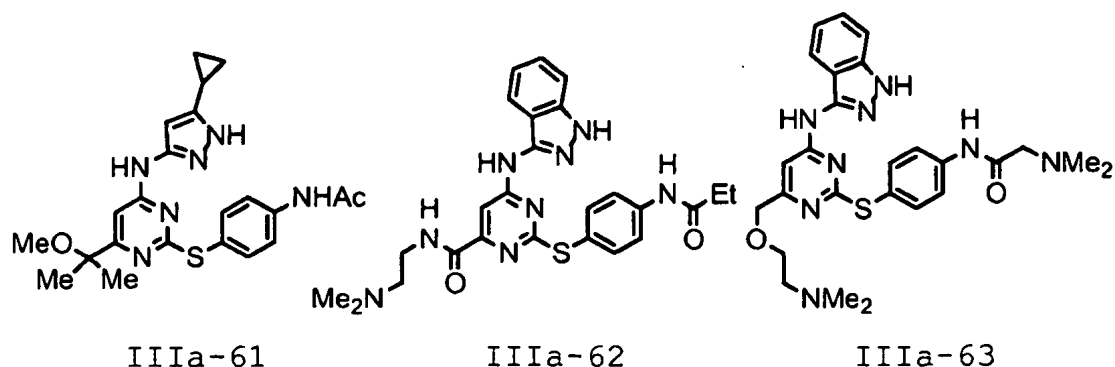
IIIa-58



IIIa-59



IIIa-60



En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula **IIIa** y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **IIIa** o a una de sus composiciones farmacéuticas, para usar en el tratamiento o en la prevención una enfermedad mediada por Aurora-2 con un agente inhibidor de Aurora-2.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **IIIa** o a una composición que comprende dicho compuesto, para usar en inhibir la actividad de Aurora-2 en un paciente.

10 Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **IIIa** o a una de sus composiciones farmacéuticas, para usar en el tratamiento o en la prevención una enfermedad mediada por GSK-3 con un agente inhibidor de GSK-3.

15 Un aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **IIIa** o a una de sus composiciones farmacéuticas, para usar en incrementar la síntesis de glucógeno y/o en disminuir las concentraciones de glucosa en sangre en un paciente. Este uso es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro uso se refiere a inhibir la producción de proteína Tau hiperfosforilada, lo cual es útil para detener o ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Otro uso se refiere a inhibir la fosforilación de  $\beta$ -catenina, o cual es útil para tratar la esquizofrenia.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **IIIa** o a una composición que comprende dicho compuesto, para usar en inhibir la actividad de GSK-3 en un paciente.

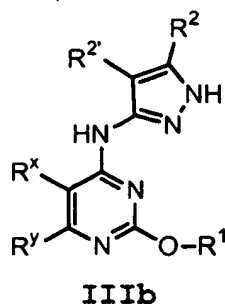
20 Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula **IIIa** o a una de sus composiciones farmacéuticas, para usar en el tratamiento o en la prevención de una enfermedad mediada por Src con un agente inhibidor de Src.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula **IIIa** o a una composición que comprende dicho compuesto, para usar en inhibir la actividad de Src en un paciente.

25 Otro método se refiere a inhibir la actividad de Aurora-2, GSK-3, o Src en una muestra biológica, método que comprende poner en contacto la muestra biológica con el agente inhibidor de Aurora-2, GSK-3, o Src de fórmula **IIIa**, o una de sus composiciones farmacéuticas, en una cantidad efectiva para inhibir Aurora-2, GSK-3, o Src.

Cada uno de los usos anteriormente mencionados dirigido a la inhibición de Aurora-2, GSK-3, o Src, o al tratamiento de una enfermedad aliviada de este modo, se lleva preferiblemente a cabo con un compuesto preferido de fórmula **IIIa**, como se describieron anteriormente.

30 Otra realización se refiere a compuestos de fórmula **IIIb**, compuestos que no forman parte de la presente invención:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

$R^x$  y  $R^y$  se seleccionan independientemente de  $T-R^3$  o  $L-Z-R^3$ ;

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

- 5 El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo or carbociclilo, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo D está independientemente sustituido por oxo,  $T-R^5$ , o  $V-Z-R^5$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D está independientemente sustituido por  $-R^4$ ;

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

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

- 15 L es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

- 20  $R^2$  y  $R^{2'}$  son independientemente seleccionados de  $-R$ ,  $-T-W-R^6$ , o  $R^2$  y  $R^{2'}$  se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por halo, oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$ , o  $-V-R^6$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por  $R^4$ ;

$R^3$  se selecciona de  $-R$ ,  $-halo$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$ ),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=NOR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^4)_2$ ;

- 25 cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de  $C_{1-6}$ , arilo de  $C_{6-10}$ , un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo de heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

cada  $R^4$  está independientemente seleccionado de  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-CON(R^7)_2$ , o  $-SO_2R^7$ ;

- 30 cada  $R^5$  está independientemente seleccionado de  $-R$ , halo,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^4)_2$ ;

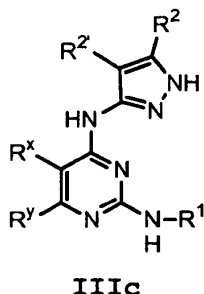
- 35 V es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

W es  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ , o  $-CON(R^6)-$ ;

- 40 cada  $R^6$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, o dos grupos  $R^6$  sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

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

Otra realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmula **IIIc**, compuestos que no forman parte de la presente invención:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

$R^x$  y  $R^y$  se seleccionan independientemente de  $T-R^3$  o  $L-Z-R^3$ ;

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

10 El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo or carbociclilo, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo D está independientemente sustituido por oxo,  $T-R^5$ , o  $V-Z-R^5$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D está independientemente sustituido por  $-R^4$ ;

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

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

L es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

25  $R^2$  y  $R^{2'}$  son independientemente seleccionados de  $-R$ ,  $-T-W-R^6$ , o  $R^2$  y  $R^{2'}$  se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por halo, oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$ , o  $-V-R^6$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por  $R^4$ ;

$R^3$  se selecciona de  $-R$ ,  $-halo$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-CO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$ ),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=NOR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^7)_2$ ;

30 cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de  $C_{1-6}$ , arilo de  $C_{6-10}$ , un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo de heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

cada  $R^4$  está independientemente seleccionado de  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-CON(R^7)_2$ , o  $-SO_2R^7$ ;

35 cada  $R^5$  está independientemente seleccionado de  $-R$ , halo,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^4)_2$ ;

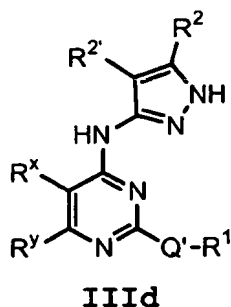
40 V es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

W es  $-C(R^5)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ , o  $-CON(R^6)-$ ;

- 5 cada  $R^6$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, o dos grupos  $R^6$  sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

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

- 10 Otra realización se refiere a compuestos de fórmula **IIId**, compuestos que no forman parte de la presente invención:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

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

$R^x$  y  $R^y$  se seleccionan independientemente de T- $R^3$  o L-Z- $R^3$ ;  $R^1$  es T-(Anillo D);

- 15 El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo or carbociclilo, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo D está independientemente sustituido por oxo, T- $R^5$ , o V-Z- $R^5$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D está independientemente sustituido por  $-R^4$ ; T es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno de  $C_{1-4}$ ; en la que
- 20 cuando Q' es  $-C(R^6)_2-$  un grupo metileno de dicha cadena de alquilideno de  $C_{1-4}$  está opcionalmente reemplazado por  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CONH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-NHCO_2-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)NH-$ , o  $-NHCO_2-$ ; Z es una cadena de alquilideno de  $C_{1-4}$ ;

- 25 L es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

- 30  $R^2$  y  $R^{2'}$  son independientemente seleccionados de  $-R$ ,  $-T-W-R^6$ , o  $R^2$  y  $R^{2'}$  se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por halo, oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$ , o  $-V-R^6$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por  $R^4$ ;

- 35  $R^3$  se selecciona de  $-R$ ,  $-halo$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$ ),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=NOR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^7)_2$ ;

cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de  $C_{1-6}$ , arilo de  $C_{6-10}$ , un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo de heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

- 40 cada  $R^4$  está independientemente seleccionado de  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-CON(R^7)_2$ , o  $-SO_2R^7$ ;

cada  $R^5$  está independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

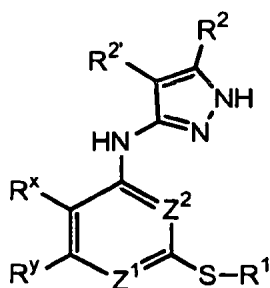
5 V es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, o -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

10 W es -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, o -CON(R<sup>6</sup>)-;

15 cada  $R^6$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, o dos grupos  $R^6$  sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; cada  $R^6$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, o dos grupos  $R^6$  sobre el mismo átomo de carbono se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 3-6 miembros; y

cada  $R^7$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o dos  $R^7$  sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros.

Otra realización se refiere a compuestos de fórmula **IVa**, compuestos que no forman parte de la presente invención:



**IVa**

20

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

$Z^1$  is nitrógeno o C-R<sup>8</sup> y  $Z^2$  es nitrógeno o CH, en los que uno de  $Z^1$  o  $Z^2$  es nitrógeno;

25  $R^x$  y  $R^y$  se seleccionan independientemente de T-R<sup>3</sup> o L-Z-R<sup>3</sup>, o  $R^x$  y  $R^y$  se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-7 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por  $R^x$  y  $R^y$  está independientemente sustituido por oxo, T-R<sup>3</sup>, o L-Z-R<sup>3</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por  $R^x$  y  $R^y$  está independientemente sustituido por R<sup>4</sup>;

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

30 El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo or carbociclilo, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo D está independientemente sustituido por oxo, T-R<sup>5</sup>, o V-Z-R<sup>5</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D está independientemente sustituido por -R<sup>4</sup>;

35 T es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno de C<sub>1-4</sub>;

Z es una cadena de alquilideno de C<sub>1-4</sub>;

40 L es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, o -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

$R^2$  y  $R^{2'}$  se seleccionan independientemente de  $-R$ ,  $-T-W-R^6$ , o  $R^2$  y  $R^{2'}$  se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por halo, oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$ , o  $-V-R^6$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  está independientemente sustituido por  $R^4$ ;

$R^3$  se selecciona de  $-R$ ,  $-halo$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$ ),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=NOR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^7)_2$ ;

cada  $R$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de  $C_{1-6}$ , arilo de  $C_{6-10}$ , un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo de heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

cada  $R^4$  está independientemente seleccionado de  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-CON(R^7)_2$ , o  $-SO_2R^7$ ;

cada  $R^5$  está independientemente seleccionado de  $-R$ , halo,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^4)_2$ ;

$V$  es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

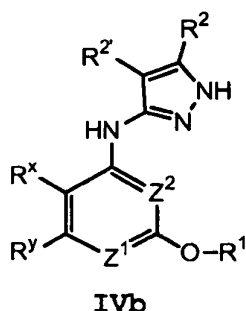
$W$  es  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ , o  $-CON(R^6)-$ ;

cada  $R^6$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, o dos grupos  $R^6$  sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

cada  $R^7$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, o dos  $R^7$  sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

$R^8$  se selecciona de  $-R$ , halo,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^4)_2$ .

Otra realización se refiere a compuestos de fórmula **IVb**, compuestos que no forman parte de la presente invención:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

$Z^1$  is nitrógeno o  $C-R^8$  y  $Z^2$  es nitrógeno o  $CH$ , en los que uno de  $Z^1$  o  $Z^2$  es nitrógeno;  $R^x$  y  $R^y$  se seleccionan independientemente de  $T-R^3$ , o  $R^x$  y  $R^y$  se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-7 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por  $R^x$  y  $R^y$  está independientemente sustituido por oxo,  $T-R^3$ , o  $L-Z-R^3$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por  $R^x$  y  $R^y$  está independientemente sustituido por  $R^4$ ;

R<sup>1</sup> es T-(Anillo D);

El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo D está independientemente sustituido por oxo, T-R<sup>5</sup>, o V-Z-R<sup>5</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D está independientemente sustituido por -R<sup>4</sup>;

T es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno de C<sub>1-4</sub>;

Z es una cadena de alquilideno de C<sub>1-4</sub>;

L es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, o -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se seleccionan independientemente de -R, -T-W-R<sup>6</sup>, o R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> está independientemente sustituido por halo, oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup>, o -V-R<sup>6</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> está independientemente sustituido por R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(alifático de C<sub>1-6</sub>), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NOR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C<sub>1-6</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub>, un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo de heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

cada R<sup>4</sup> está independientemente seleccionado de -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

cada R<sup>5</sup> está independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

V es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, o -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

W es -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>5</sup>)-, o -CON(R<sup>6</sup>)-;

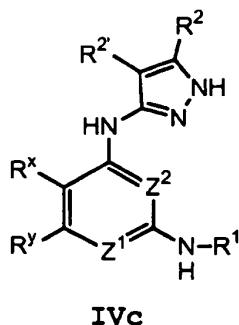
cada R<sup>6</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, o dos grupos R<sup>6</sup> sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R<sup>7</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o dos R<sup>7</sup> sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

R<sup>8</sup> se selecciona de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>.

Otra realización se refiere a compuestos de fórmula **IVc**, compuestos que no forman parte de la presente invención:





o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

Z<sup>1</sup> es nitrógeno o C-R<sup>8</sup> y Z<sup>2</sup> es nitrógeno o CH, en los que uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> es nitrógeno;

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se seleccionan independientemente de T-R<sup>3</sup> o L-Z-R<sup>3</sup>, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-7 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está independientemente sustituido por oxo, T-R<sup>3</sup>, o L-Z-R<sup>3</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está independientemente sustituido por R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> es T-(Anillo D);

El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo D está independientemente sustituido por oxo, T-R<sup>5</sup>, o V-Z-R<sup>5</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D está independientemente sustituido por -R<sup>4</sup>;

T es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno de C<sub>1-4</sub>;

Z es una cadena de alquilideno de C<sub>1-4</sub>;

L es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, o -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se seleccionan independientemente de -R, -T-W-R<sup>6</sup>, o R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> está independientemente sustituido por halo, oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup>, o -V-R<sup>6</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> está independientemente sustituido por R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(alifático de C<sub>1-6</sub>), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NOR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C<sub>1-6</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub>, un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo de heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

cada R<sup>4</sup> está independientemente seleccionado de -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

cada R<sup>5</sup> está independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

V es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -

$C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

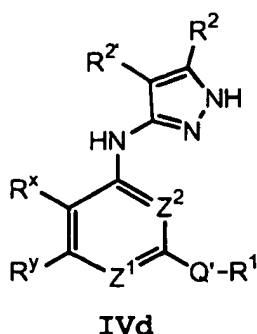
5 W es  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ , o  $-CON(R^6)-$ ;

cada  $R^6$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, o dos grupos  $R^6$  sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

10 cada  $R^7$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, o dos  $R^7$  sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

$R^8$  se selecciona de  $-R$ , halo,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^4)_2$ .

15 Otra realización se refiere a compuestos de fórmula **IVd**, compuestos que no forman parte de la presente invención:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

$Z^1$  is nitrógeno o  $C-R^8$  y  $Z^2$  es nitrógeno o  $CH$ , en los que uno de  $Z^1$  o  $Z^2$  es nitrógeno;

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

20  $R^x$  y  $R^y$  se seleccionan independientemente de  $T-R^3$  o  $L-Z-R^3$ , o  $R^x$  y  $R^y$  se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-7 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por  $R^x$  y  $R^y$  está independientemente sustituido por oxo,  $T-R^3$ , o  $L-Z-R^3$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por  $R^x$  y  $R^y$  está independientemente sustituido por  $R^4$ ;

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

El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo or carbociclilo, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo D está independientemente sustituido por oxo,  $T-R^5$ , o  $V-Z-R^5$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D está independientemente sustituido por  $-R^4$ ;

T es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno de  $C_{1-4}$ ; en la que cuando  $Q'$  es  $-C(R^6)_2-$  un grupo metileno de dicha cadena de alquilideno de  $C_{1-4}$  está opcionalmente reemplazado por  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CONH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-NHCO_2-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)NH-$ , o  $-NHCO_2-$ ;

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

L es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

40  $R^2$  y  $R^2$  son independientemente seleccionados de  $-R$ ,  $-T-W-R^6$ , o  $R^2$  y  $R^2$  se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3

heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por  $R^2$  y  $R^2$  está independientemente sustituido por halo, oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup>, o -V-R<sup>6</sup>, y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por  $R^2$  y  $R^2$  está independientemente sustituido por R<sup>4</sup>;

- 5 R<sup>3</sup> se selecciona de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(alifático de C<sub>1-6</sub>), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NOR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

- 10 cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C<sub>1-6</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub>, un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo de heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

cada R<sup>4</sup> está independientemente seleccionado de -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

- 15 cada R<sup>5</sup> está independientemente seleccionado de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

V es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, o -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

- 20 W es -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, o -CON(R<sup>6</sup>)-;

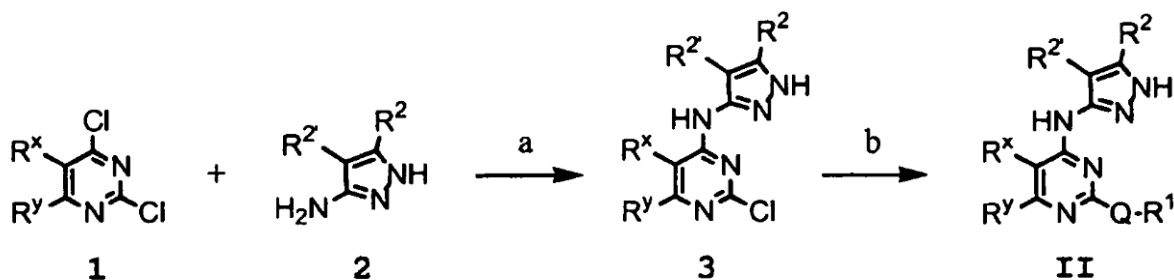
- 25 cada R<sup>6</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, o dos grupos R<sup>6</sup> sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; cada R<sup>6</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, o dos grupos R<sup>6</sup> sobre el mismo átomo de carbono se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

- 30 cada R<sup>7</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o dos R<sup>7</sup> sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

R<sup>8</sup> se selecciona de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (alifático de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>.

- 35 Los compuestos de esta invención pueden prepararse en general por métodos conocidos por los expertos en la técnica para compuestos análogos, como se ilustra mediante los esquemas generales I-VII, los métodos generales que siguen, y por los ejemplos preparativos de más adelante.

#### Esquema I

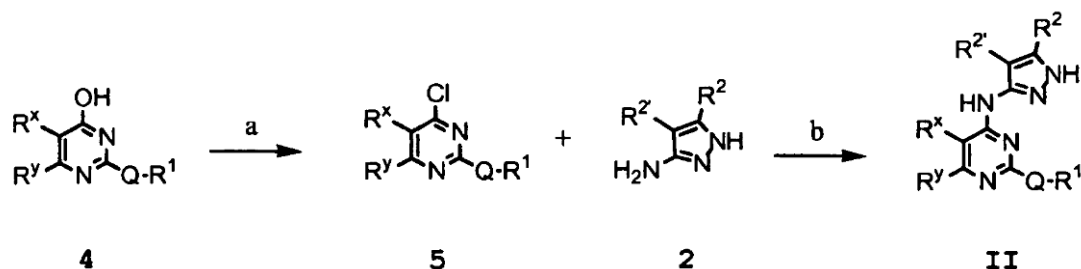


Reactivos: (a) EtOH, Et<sub>3</sub>N, temperatura ambiente; (b) R<sup>1</sup>-QH (Q = S, NH u O) o R<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-M/catalizador (M es Al o Mg o Sn, catalizador = Pd<sup>o</sup> o Ni<sup>o</sup>).

El esquema I anterior muestra una ruta general para la preparación de los presentes compuestos. El material de partida diclorado **1** pueden prepararse usando métodos similares a los dados en J. Indian. Chem. Soc., 61, 690-693 (1984) o en J. Med. Chem., 37, 3828-3833 (1994).

La reacción de **1** con un aminopirazol (o aminoindazol) **2** de una manera como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett, 10, 11, 1175-1180, (2000) o en J. Het. Chem, 21, 1161-1167, (1984) da el versátil monocloro compuesto intermedio **3**. Las condiciones para desplazar el grupo cloro de **3** mediante R<sup>1</sup>-Q dependerán de la naturaleza del resto enlazante Q y en general se conocen en el campo. Véanse, por ejemplo, J. Med. Chem, 38, 14, 2763-2773, (1995) (en el que Q es un resto enlazante N), o Chem. Pharm. Bull., 40, 1, 227-229, (1992) (resto enlazante S), o J. Het. Chem., 21, 1161-1167, (1984) (resto enlazante O) o Bioorg. Med. Chem. Lett, 8, 20, 2891-2896, (1998) (resto enlazante C).

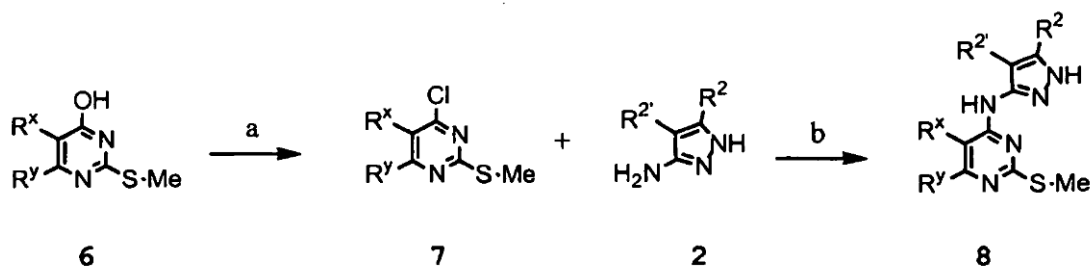
Esquema II

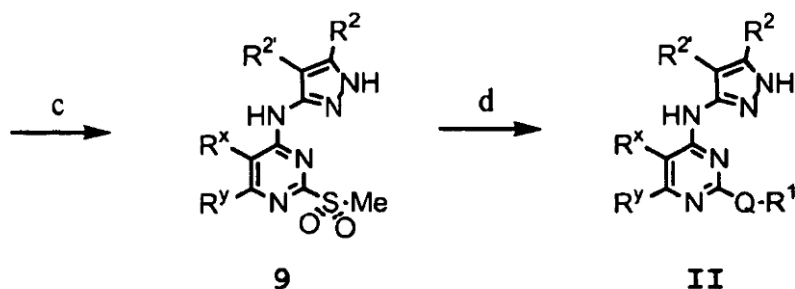


Reactivos: (a) POCl<sub>3</sub>, Pr<sub>3</sub>N, 110°C; (b) EtOH, Et<sub>3</sub>N, temperatura ambiente.

El esquema II anterior muestra una ruta alternativa para la preparación de los presentes compuestos. El material de partida **4** puede prepararse de una manera similar a la descrita para compuestos análogos. Véanse, Chem. Heterocycl. Compd., 35, 7, 818-820 (1999) (en el que Q es un resto enlazante N), Indian J. Chem. Sect. B, 22, 1, 37-42 (1983) (resto enlazante N), Pestic. Sci, 47, 2, 103-114 (1996) (resto enlazante O), J. Med. Chem., 23, 8, 913-918 (1980) (resto enlazante S), o Pharmazie, 43, 7, 475-476 (1988) (resto enlazante C). La cloración de **4** da el compuesto intermedio **5**. Véanse J. Med. Chem., 43, 22, 4288-4312 (2000) (Qes un resto enlazante N), Pestic. Sci, 47, 2, 103-114 (1996) (resto enlazante O), J. Med. Chem., 41, 20, 3793-3803 (1998) (resto enlazante S), o J. Med. Chem., 43, 22, 4288-4312 (2000) (resto enlazante C). El desplazamiento del grupo 4-Cl en el compuesto intermedio **5** con un aminopirazol (o aminoindazol) **2** para proporcionar compuestos de esta invención puede realizarse según métodos conocidos para compuestos análogos. Véanse, J. Med. Chem., 38, 14, 2763-2773 (1995) (en la que Q es un resto enlazante N), Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 4, 421-424 (1997) (resto enlazante O), Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 703-706 (2000) (resto enlazante S), o J. Med. Chem., 41, 21, 4021-4035 (1998) (resto enlazante C).

Esquema III

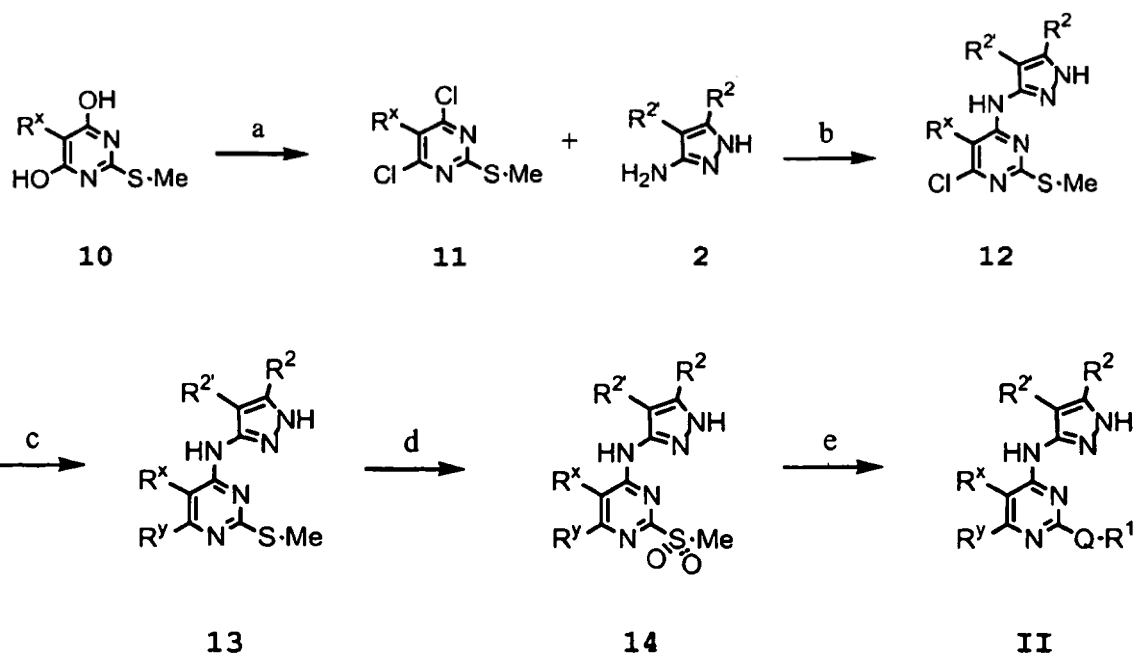




Reactivos: (a)  $\text{POCl}_3$ ; (b)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , temperatura ambiente; (c) Oxona; (d)  $\text{R}^1\text{-QH}$  ( $\text{Q} = \text{S}$ ,  $\text{NH}$  u  $\text{O}$ ) o  $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M}$ /catalizador ( $\text{M}$  es  $\text{Al}$  o  $\text{Mg}$  o  $\text{Sn}$ , catalizador =  $\text{Pd}^\circ$  o  $\text{Ni}^\circ$ ).

- 5 El esquema III anterior muestra otra ruta alternativa para preparar los presentes compuestos. El material de partida **6** puede ser clorado para proporcionar el compuesto intermedio **7**. El desplazamiento del grupo 4-cloro en **7** con un aminopirazol (o aminoindazol) **2** da el compuesto intermedio **8** el cual, tras la oxidación del grupo metilsulfanilo, da la metilsulfona **9**. El grupo metilsulfonilo de **9** puede ser desplazado fácilmente con  $\text{R}^1\text{-QH}$  para dar el producto deseado **I**. Véanse, J. Am. Chem. Soc., 81, 5997-6006 (1959) (en el que Q es un resto enlazante N) o en Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 821-826 (2000) (resto enlazante S).

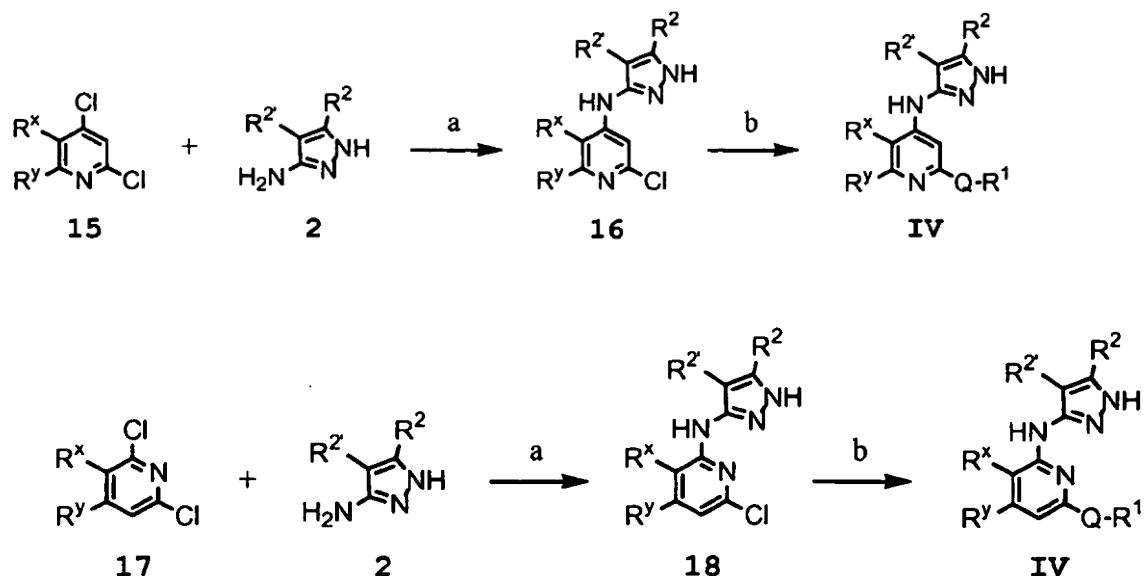
#### Esquema IV



Reactivos: (a)  $\text{POCl}_3$ ; (b)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , temperatura ambiente; (c)  $\text{R}^y\text{-H}$  ( $\text{R} = \text{S}$ ,  $\text{NH}$  u  $\text{O}$ ); (d) Oxona; (e)  $\text{R}^1\text{-QH}$  ( $\text{Q} = \text{S}$ ,  $\text{NH}$  o  $\text{O}$ ) o  $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M}$ /catalizador ( $\text{M}$  es  $\text{Al}$  o  $\text{Mg}$  o  $\text{Sn}$ , catalizador =  $\text{Pd}^\circ$  o  $\text{Ni}^\circ$ ).

- 15 El esquema IV anterior muestra una ruta general para la preparación de los presentes compuestos en la que  $\text{R}^y$  es un grupo unido al núcleo de pirimidina vía un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. El material de partida 4,6-dihidroxi-2-metilsulfanilpirimidina **10** puede prepararse como se describe en J. Med. Chem., 27, 12, 1621-1629 (1984). Los grupos cloro del compuesto intermedio **11** pueden desplazarse secuencialmente con un aminopirazol (o aminoindazol) **2** y luego con otra amina (o alcohol o tiol) siguiendo procedimientos similares a los dados en la patente de EE.UU. 2585906 (ICI, 1949). El grupo metilsulfanilo de **13** puede a continuación oxidarse para proporcionar la metilsulfona **14**. El desplazamiento del grupo metilsulfonilo de **14** da el producto deseado **II**.
- 20

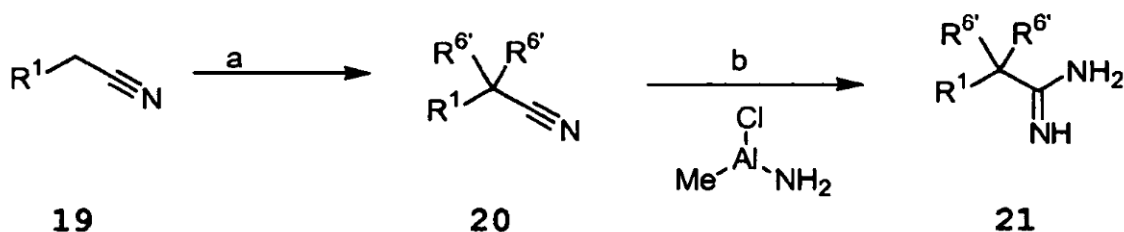
## Esquema V



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

Las transformaciones sintéticas mostradas en los esquemas I-IV anteriores se ilustran adicionalmente mediante los siguientes métodos.

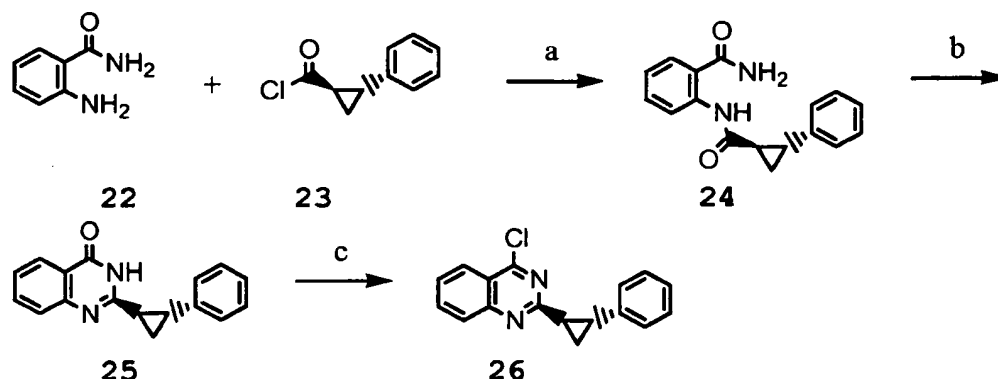
## Esquema VI



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

Los compuestos intermedios tipo aril-guanidina preparados según el esquema VI pueden usarse a continuación para preparar los compuestos de esta invención mediante los métodos descritos en los anteriores esquemas I-V y por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema VII



El esquema VII anterior muestra un método general que puede usarse para preparar compuestos de fórmula II en los que Q es 1,2-ciclopropanodiilo. El compuesto **26** puede usarse a continuación para preparar los compuestos amino-pirazol deseados usando los métodos descritos anteriormente en la etapa (b) del esquema I.

- 5 **Método A.** A una disolución de 2,4-dicloroquinazolina (12,69 g, 63 mmol) y 3-amino-5-metilpirazol (6,18 g, 63 mmol) en etanol (220 mL) se añade trietilamina (8,13 mL, 63 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. El precipitado amarillo pálido se recoge a continuación por filtración, se lava con etanol frío y se seca a vacío para dar (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

- 10 La (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (155 mg, 0,6 mmol) anteriormente preparada y 3-cloroanilina (0,316 mL, 2,99 mmol) se mantienen a reflujo en terc-butanol (3 mL) durante 20 h. La mezcla se concentra a vacío y el residuo se suspende en EtOH/H<sub>2</sub>O (1 mL / 3 mL). Se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 mg, 0,6 mmol) y la suspensión se agita durante 2 h a temperatura ambiente. El sólido que se forma se recoge y se seca a vacío para dar el producto [2-(3-clorofeniloamino)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

- 15 **Método B.** Se trata hidruro de sodio (45 mg, 1,12 mmol) en THF (2 mL) con 3-metoxifenol (0,94 g, 7,6 mmol) y la mezcla de reacción se agita hasta que cesa la efervescencia. El THF se separa a vacío y se añade la (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (150 mg, 0,51 mmol) anteriormente preparada. La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 20 h, a continuación se vierte sobre una disolución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. El sólido que se forma se recoge y se recristaliza en etanol para dar el producto [2-(3-metoxifenoxi)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

- 20 **Método C.** A una disolución de 4-hidroxi-2-fenoximetilquinazolina (2 g, 7,93 mmol) en oxicloruro de fósforo (10 mL) se añade tripropilamina (3,02 mL, 15,8 mmol) y la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 110°C. El oxicloruro de fósforo en exceso se evapora a vacío, el residuo se vierte en una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> enfriada con hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca, se filtra y se evapora. El residuo resultante se purifica por cromatografía rápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de hexano/AcOEt) para dar 4-cloro-2-fenoximetilquinazolina.

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

- 30 **Método D.** A una disolución de la anteriormente preparada (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amina (123 mg, 0,43 mmol) en THF (5 mL) se añade NiCl<sub>2</sub>(dppp) (12 mg, 2,1·10<sup>-5</sup> mol), seguido por cloruro de bencilmagnesio 1M en THF (2,15 mL, 2,15 mmol). La disolución se calienta a 50°C durante 20 horas y la mezcla de reacción se trata a continuación rápidamente con una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y el producto se extrae en acetato de etilo. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía rápida para dar la (2-bencil-quinazolin-4-il)-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amina deseada.

- 35 **Método E.** Se refluje una disolución de (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (200 mg, 0,77 mmol) y 4-acetamidotiofenol (644 mg, 3,85 mmol) en terc-butanol (3 mL) durante un período de 20 horas. Se añade éter dietílico (10 mL) a la mezcla y se forma un sólido que se recoge por filtración. Este sólido se suspende en EtOH/H<sub>2</sub>O (1 mL/3 mL), luego se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 mg, 0,8 mmol) y la suspensión se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Se forma un sólido y se recoge y se seca a vacío para dar el producto [2-(4-acetamidofenilosulfanil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

**Método F.** A una disolución de 2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (500 mg, 2,46 mmol) y 3-amino-5-ciclopropilpirazol (303 mg, 2,46 mmol) en DMF (10 mL) se añade trietilamina (0,357 mL, 2,56 mmol) seguida por yoduro de sodio (368 mg, 2,46 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 20 h. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se lava con salmuera y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía rápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de hexano/AcOEt) para dar (2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amina.

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

**Método G.** Se trata una disolución de (5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(3-metoxycarbonilfenilosulfanil)-quinazolin-4-il]-amina (110 mg, 0,26 mmol) en una mezcla de THF/agua (1/1, 10 mL) con LiOH 1M (0,75 mL, 0,75 mmol). La mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y a continuación se neutraliza con HCl 1M (0,75 mL, 0,75 mmol). Se forma un sólido y se recoge por filtración para dar la [2-(3-carboxifenilosulfanil)-quinazolin-4-il]-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amina deseada.

**Método H.** Se trata una disolución de [2-(4-acetamidofenilosulfanil)-7-metoxi-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (23 mg, 5,54.10<sup>-5</sup> mol) en dicloroetano (3 mL) con BBr<sub>3</sub> 1M en diclorometano (222 µL, 2,21.10<sup>-4</sup> mol). La mezcla se calienta a 80°C durante 4 horas antes de añadir BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (222 µL, 2,21.10<sup>-4</sup> mol). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante otras 3 horas. El disolvente se evapora y se añade metanol al residuo para hacer desaparecer rápidamente el BBr<sub>3</sub> residual. El disolvente se evapora a vacío y esta operación se repite 3 veces. Se añade HCl 1M (2 mL) al residuo sólido y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido se recoge por filtración y se suspende en una mezcla de agua/EtOH (3/1, 8 mL). La mezcla se neutraliza con NaHCO<sub>3</sub> y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se recoge a continuación por filtración, y se lava con agua y éter dietílico para dar la [2-(4-acetamidofenilosulfanil)-7-hidroxi-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina deseada.

**Método I.** Se añade carbonato de potasio (65 mg, 4,72.10<sup>-4</sup> mol) a una disolución de [2-(4-acetamidofenilosulfanil)-7-hidroxi-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (32 mg, 7,87.10<sup>-5</sup> mol) en DMF (1 mL) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C. A continuación, se añade N-(3-cloropropil)morfolina (39 mg, 2,36.10<sup>-4</sup> mol) y la mezcla se agita a 80°C durante 4 horas, se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se evapora. El residuo resultante se purifica por cromatografía rápida para dar la [2-(4-acetamidofenilosulfanil)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina deseada.

**Método J.** A una disolución de [2-(4-acetamido-fenilosulfanil)-7-nitroquinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (147 mg, 3,38.10<sup>-4</sup> mol) en metanol (5 mL) se añade Pd/C 10% (40 mg) y la mezcla de reacción se trata con hidrógeno a la presión del matraz a 45°C durante 20 horas. El catalizador se filtra a través de un lecho de celite el cual se lava a continuación con HCl diluido. El filtrado amarillo combinado se evapora y el residuo sólido resultante se cristaliza en metanol para dar la [2-(4-acetamido-fenilosulfanil)-7-hidroxi-aminoquinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina deseada.

**Método K.** Se disuelve [2-(4-acetamido-fenilosulfanil)-7-nitroquinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (182 mg, 4,18.10<sup>-4</sup> mol) en una mezcla de EtOH/agua/AcOH (25/10/1, 36 mL) y la reacción se calienta a 90°C. Se añade polvo de hierro (93 mg) y la mezcla se agita a 90°C durante 4 horas, se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho de celite. El lecho se lava con metanol y el filtrado combinado se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía rápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de DCM/MeOH) para dar la [2-(4-acetamido-fenilosulfanil)-7-aminoquinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina deseada.

**Método L.** A una disolución de 2,4-dicloro-6-fenil-pirimidina (300 mg, 1,33 mmol) y 3-amino-5-metilpirazol (129 mg, 1,33 mmol) en DMF (7 mL) se añade trietilamina (195 µL, 1,40 mmol) seguida por yoduro de sodio (200 mg, 1,33 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 15 horas a 90°C. La disolución resultante se reparte entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y luego se concentra a vacío. El residuo se tritura y el sólido blanco resultante se recoge por filtración para dar (2-cloro-6-fenil-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (236 mg, 62%).

La anteriormente preparada (2-cloro-6-fenil-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (60 mg, 0,21 mmol) se combina con 4-acetamidotiofenol (176 mg, 1,05 mmol) en terc-butanol (5 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra a vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía rápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de DCM/MeOH) para dar [2-(4-acetamido-fenilsulfanil)-6-fenilpirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (74 mg, 85%).

**Método M.** A una suspensión de 4,6-dihidroxi-mercaptopirimidina (8 g, 55 mmol) en una mezcla de EtOH/agua (1/1, 140 mL) se añade NaOH (2,33 g, 58,3 mmol) seguido por cloruro de 4-metoxibencilo (7,90 mL, 58,3 mmol). La disolución se agita durante 1,5 horas a 60°C y luego a temperatura ambiente durante otras 6 horas. El precipitado blanco resultante se recoge por filtración para dar 4,6-dihidroxi-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pirimidina.



La anteriormente preparada 4,6-dihidroxi-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pirimidina (2,5 g, 9,46 mmol) se suspende en POCl<sub>3</sub> (20 mL), y se añade tripropilamina (3,60 mL, 18,9 mmol) gota a gota a la mezcla. A continuación, la reacción se calienta a 110°C durante 4 horas. La disolución marrón se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se evapora. El residuo se vierte sobre NaHCO<sub>3</sub> enfriado en hielo y el producto se extrae a continuación con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentra a vacío y el residuo se purifica por cromatografía rápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de hexano/AcOEt) para dar 4,6-dicloro-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pirimidina.

A una disolución de anteriormente preparada 4,6-dicloro-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pirimidina (915 mg, 3,04 mmol) y 3-amino-5-metilpirazol (310 mg, 3,19 mmol) en BuOH (20 mL) se añade diisopropiletilamina (0,56 mL, 3,19 mmol) seguida por yoduro de sodio (455 mg, 3,04 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a 120°C. El disolvente se separa a vacío y el residuo se purifica por cromatografía rápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de hexano/AcOEt) para dar (6-cloro-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

La anteriormente preparada [6-cloro-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (500 mg, 1,38 mmol) en 1-metilpiperazina (10 mL) se calienta a 130°C durante 15 horas. El disolvente se separa a continuación a vacío y el residuo se purifica por cromatografía rápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de diclorometano/MeOH) para dar el producto [2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina deseado.

**Método N.** Se trata una disolución de [2-(4-acetamidofenil-sulfanil)-6-(4-metoxifenilo)-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (100 mg, 2,24.10<sup>-4</sup> mol) en dicloroetano (5 mL) con BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (896 µL, 8,96.10<sup>-4</sup> mol). La mezcla se calienta a continuación a 80°C durante 4 horas antes de añadir BBr<sub>3</sub> 1M en DCM (896 µL, 8,96.10<sup>-4</sup> mol). La mezcla de reacción se calienta a continuación a 80°C durante otras 3 horas. El disolvente se evapora y se añade metanol al residuo para eliminar cualquier cantidad residual de BBr<sub>3</sub>. El disolvente se evapora a vacío y esta etapa de evaporación se repite 3 veces. Se añade HCl 1M (8 mL) al residuo sólido y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido se recoge por filtración y se suspende en una mezcla de agua/EtOH (3/1, 24 mL). La mezcla se neutraliza con NaHCO<sub>3</sub> y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se recoge a continuación por filtración, se enjuaga con agua y con éter dietílico para dar [2-(4-acetamido-fenil-sulfanil)-6-(4-hidroxifenil)-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

A una disolución de la anteriormente preparada [2-(4-acetamido-fenil-sulfanil)-6-(4-hidroxifenil)-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (70 mg, 1,62.10<sup>-4</sup> mol) en DMF (3 mL) se añade carbonato de potasio (134 mg, 9,71.10<sup>-4</sup> mol). La mezcla de reacción se calienta a 80°C antes de añadir hidrócloruro de 1-dimetilamino-3-cloropropano (77 mg, 4,86.10<sup>-4</sup> mol). La mezcla se agita a 80°C durante 4 horas, se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se evapora. El residuo se purifica por cromatografía rápida para dar el producto deseado {2-(4-acetamido-fenil-sulfanil)-6-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

**Método O.** A una disolución de [6-metoxycarbonil-2-(4-propionilamino-fenil-sulfanil)-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (2 g, 4,85 mmol) en THF (100 mL) se añade borohidruro de litio (0,32 g, 14,5 mmol).

La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 1,5 horas. La reacción se para entonces rápidamente con HCl diluido y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora. El residuo sólido se tritura en acetato de etilo y el sólido blanco resultante se recoge por filtración para dar el producto deseado [6-hidroximetil-2-(4-propionilamino-fenil-sulfanil)-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

**Método P.** A una disolución de 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina (5 g, 25,6 mmol) y 3-amino-5-metilpirazol (2,61 g, 26,9 mmol) en BuOH (60 mL) se añade diisopropiletilamina (4,69 mL, 26,9 mmol) seguida por yoduro de sodio (3,84 g, 25,6 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a 120°C. El disolvente se separa entonces a vacío y el residuo se purifica por cromatografía rápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de hexano/AcOEt) para dar [6-cloro-2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

La anteriormente preparada [6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (2,42 g, 9,46 mmol) se calienta en morfolina (10 mL) a 130°C durante 15 horas. El disolvente se separa entonces a vacío y el residuo sólido se tritura en EtOH y se recoge por filtración para dar [2-metilsulfanil-6-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

A una suspensión de la anteriormente preparada [2-metilsulfanil-6-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (500 mg, 1,63 mmol) en MeOH (10 mL) se añade una disolución de oxona (3,0 g) en agua (10 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y la mayor parte del disolvente se evapora. El residuo se reparte entre DCM y una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca, se filtra y se evapora. El residuo se tritura en MeOH y el sólido blanco resultante se recoge por filtración para dar [2-metilsulfonil-6-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

La anteriormente preparada [2-metilsulfonil-6-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (178 mg, 0,52 mmol) y 4-acetamidotiofenol (176 mg, 1,05 mmol) se mantienen a reflujo en terc-butanol (5 mL) durante 20 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra a vacío. El residuo se

purifica por cromatografía rápida para dar el producto deseado [2-(4-acetamidofenilsulfanil)-6-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

Con el fin de que la invención descrita en la presente memoria pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos se exponen sólo con fines ilustrativos y no se pretende que limiten esta invención de ninguna manera.

### Ejemplos sintéticos

Los siguientes métodos de HPLC se usaron en el análisis de los compuestos que se especifican en los ejemplos sintéticos expuestos a continuación. Cuando se usa en la presente memoria, la expresión "R<sub>t</sub>" se refiere al tiempo de retención observado para el compuesto usando el método de HPLC especificado.

#### 10 HPLC-Método A:

Columna: C18, 3 µm, 2,1 X 50 mm, "Lighting" por Cromatografía Jones.

Gradiente de: agua 100% (que contiene acetonitrilo al 1%, TFA al 0,1%) a 100% acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%) en 4,0 min, se mantiene en acetonitrilo 100% durante 1,4 min y se retorna a las condiciones iniciales. Tiempo total de ejecución 7,0 min. Caudal: 0,8 mL/min.

#### 15 HPLC-Método B:

Columna: C18, 5 µm, 4,6 X 150 mm "Dynamax" mediante gradiente de Rainin: agua 100% (que contiene acetonitrilo al 1%, TFA al 0,1%) a acetonitrilo 100% (que contiene TFA al 0,1%) en 20 min, se mantiene en acetonitrilo 100% durante 7,0 min y se retorna a las condiciones iniciales. Tiempo total de ejecución 31,5 min. Caudal: 1.0 mL/min.

#### 20 HPLC-Método C:

Columna: Cyano, 5 µm, 4,6 X 150 mm "Microsorb" de Varian.

Gradiente: agua 99% (TFA al 0,1%), acetonitrilo 1% (que contiene TFA al 0,1%) a agua 50% (TFA al 0,1%), acetonitrilo 50% (que contiene TFA al 0,1%) en 20 min, se mantiene durante 8,0 min y se retorna a las condiciones iniciales. Tiempo total de ejecución 30 min. Caudal: 1,0 mL/min.

#### 25 HPLC-Método D:

Columna: Waters (YMC) ODS-AQ 2,0x50mm, S5, 120A.

Gradiente: agua 90% (ácido fórmico al 0,2%), acetonitrilo 10% (que contiene ácido fórmico al 0,1%) a agua 10% (ácido fórmico al 0,1%), acetonitrilo 90% (que contiene ácido fórmico al 0,1%) en 5,0 min, se mantiene durante 0,8 min y se retorna a las condiciones iniciales.

30 Tiempo total de ejecución 7,0 min.

Caudal: 1.0 mL/min.

#### HPLC-Método E:

Columna: 50x2.0mm Hypersil C18 BDS; 5 µm Gradiente: elución agua 100% (TFA al 0,1%), a agua 5% (TFA al 0,1%), acetonitrilo 95% (que contiene TFA al 0,1%) en 2,1 min, se retorna a las condiciones iniciales después de 2,3 min.

35

Caudal: 1 mL/min.

#### Ejemplo 185 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(naftalen-2-ilsulfanil)-6-fenilpirimidin-4-il]-amina (IIIa-1):

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 233-234°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 0,21 (2H, br s), 0,56 (2H, br s), 1,17 (1H, br m), 5,35 (1H, br s), 7,02 (1H, br s), 7,49 (3H, m), 7,59 (2H, m), 7,73 (1H, d), 7,88 (2H, m), 8,02 (3H, m), 8,30 (1H, m), 10,01 (1H, s), 11,75 (1H, br s); IR (sólido); MS 436,7 (M+H)<sup>+</sup>.

40

#### Ejemplo 186 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(3-metoxycarbonil-fenililsulfanil)-6-fenilpirimidin-4-il]-amina (IIIa-2):

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 126-129°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 0,52 (2H, m), 0,87 (2H, m), 1,69 (1H, m), 3,87 (3H, s), 5,47 (1H, s), 7,03 (1H, br s), 7,49 (3H, m), 7,67 (1H, m), 7,87 (2H, m), 7,94 (1H, m), 8,09 (1H, m), 8,23 (1H, m), 10,07 (1H, s), 11,94 (1H, s); IR (sólido); MS 444,7 (M+H)<sup>+</sup>.

45

Ejemplo 187 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-4-il]-amina (IIIa-3): Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 248-250°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 0,21

(2H, br s), 0,55 (2H, br s), 0,94 (1H, br m), 5,31 (1H, br s), 6,55 (1H, br s), 7,57-7,66 (3H, m), 7,99-8,03 (4H, m), 8,25 (1H, s), 9,94 (1H, s), 11,75 (1H, br s); IR (sólido); MS 360,7 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 188 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[5,6-dimetil-2-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-4-il]-amina (IIIa-4):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. > 270°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 0,14 (2H, d), 0,45 (2H, d), 0,78 (1H, s), 2,05 (3H, s), 2,27 (3H, s), 5,26 (1H, s), 7,60 (3H, d), 7,99 (3H, d), 8,21 (1H, s), 8,66 (1H, s), 11,60 (1H, s); IR (sólido) 1560, 1508, 1478, 1288, 1176, 1109, 994, 809, 740, 669; MS 388,7 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 189 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[5-metil-2-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-4-il]-amina (IIIa-5):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 197°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 0,21 (2H, d), 0,51 (2H, d), 0,78 (1H, s), 2,08 (3H, s), 5,40 (1H, s), 7,57 (2H, d), 7,62 (1H, d), 7,92 (1H, s), 7,97 (3H, d), 8,22 (1H, s), 8,88 (1H, s), 11,70 (1H, s); IR (sólido) 1738, 1583, 1563, 1488, 1460, 1364, 1234, 1216, 808, 656; MS 374,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 190 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[6-metil-2-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-4-il]-amina (IIIa-6):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 232°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 0,15 (2H, s), 0,51 (2H, s), 0,92 (1H, s), 2,20 (3H, s), 5,22 (1H, s), 7,60 (2H, s), 7,67 (1H, d), 7,98 (3H, s), 8,24 (1H, s), 9,79 (1H, s), 11,60 (1H, s); IR (sólido) 1586, 1508, 1485, 1282, 1180, 815, 788, 744, 674, 666; MS 374,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 191 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[6-(morfolin-4-il)-2-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-4-il]-amina (IIIa-7):**

A una disolución de 2,4,6-tricloropirimidina (600 mg, 3,27 mmol) y 3-amino-5-ciclopropilpirazol (403 mg, 3,27 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió trietilamina (456 µL, 3,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía rápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de hexano/AcOEt) para dar (5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-amina (705 mg, 80%).

A una disolución de (5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-amina (211 mg, 0,781 mmol) y 2-naftalenetiol (125 mg, 0,781 mmol) en terc-butanol (5 mL) se añadió trietilamina (174 µL, 1,25 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de hexano/AcOEt) para dar [6-cloro-2-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amina.

La anteriormente formada [6-cloro-2-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amina (70 mg, 1,78.10<sup>-4</sup> mol) se disolvió en morfolina (3 mL) y la mezcla se calentó a 120°C durante 15 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía rápida para dar IIIa-7 (50 mg, 63%) como un sólido blanco, p.f. 118-120°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 0,34-0,91 (4H, 4xm), 1,28 y 1,78 (1H, 2xm), 3,32 (2H, m), 3,60 (6H, m), 5,38-6,16 (2H, br m), 7,55-7,66 (3H, m), 7,95-8,02 (3H, m), 8,19 y 8,23 (1H, 2xs), 9,28 y 9,31 (1H, 2xbr s), 11,71 y 11,84 (1H, 2xbr s); IR (sólido); MS 445,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 192 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[6-(1-metilpiperazin-4-il)-2-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-4-il]-amina (IIIa-8):**

Preparada de una manera sustancialmente similar al método descrito anteriormente para el compuesto IIb-7 para dar un sólido blanco, p.f. 113-115°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 0,35-0,91 (4H, 4xm), 1,31 y 1,78 (1H, 2xm), 2,17 y 2,19 (3H, 2xs), 2,29 (4H, m), 3,35 (2H, m), 3,61 (2H, m), 5,38-6,20 (2H, br m), 7,55-7,66 (3H, m), 7,95-8,02 (3H, m), 8,17 y 8,23 (1H, 2xs), 9,26 y 9,32 (1H, 2xbr s), 11,71 y 11,85 (1H, 2xbr s); IR (sólido); MS 458,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 193 [6-(2,6-Dimetilfenil)-2-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-9):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco apagado, p.f. 148-152°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 2,10 (6H, s), 2,26 (3H, d), 5,09 y 6,31 (1H, 2x br s), 7,03 (3H, s), 7,22 (1H, s), 7,59 (2H, t), 7,69 (1H, d), 7,99 (3H, d), 8,28 (1H, s), 9,93 (1H, s), 11,67 (1H, br s); IR (sólido) 2970, 1739, 1436, 1365, 1229, 1217, 1205; MS 438,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 194 [6-(2-Metilfenil)-2-(naftalen-2-ilsulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-10):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 211-214°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 1,41 (3H, s), 2,30 (3H, s), 5,26 y 6,55 (1H, 2x br s), 7,34 (5H, m), 7,62 (2H, t), 7,70 (1H, d), 7,99 (3H, t), 8,30 (1H, s), 9,97 (1H, s), 11,73 (1H, br s); IR (sólido) 2356, 1615, 1582, 1483, 1265, 851, 822, 761; MS 424,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 195 [2-(4-Acetamido-fenilsulfanil)-6-fenil-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-11):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 153-155°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 2,01 (3H, s), 2,08 (3H, s), 5,43 (1H, s), 6,96 (1H, br s), 7,49-7,88 (9H, m), 10,00 (1H, br s), 10,23 (1H, s), 11,86 (1H, br s); MS 417,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 196 (5-Metil-2H-pirazol-3-il)-[2-(naftalen-2-ilsulfanil)-6-fenil-pirimidin-4-il]-amina (IIIa-12):** Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 237-239°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 1,39

(3H, br s), 5,12 (1H, br s), 6,98 (1H, br s), 7,50 (3H, m), 7,62-7,63 (2H, m), 7,72 (1H, d), 7,90 (2H, m), 8,03-8,05 (3H, m), 8,31 (1H, s), 10,00 (1H, s), 11,73 (1H, br s); IR (sólido); MS 410,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 197 [2-(9-Isobutirililamino-fenilsulfanil)-6-fenilpirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-13):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco apagado, p.f. 201-202°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 1,05-1,13 (6H, m), 1,97 (3H, s), 2,65 (1H, m), 5,37 (1H, br s), 6,93 (1H, br s), 7,50-7,58 (5H, m), 7,78-7,90 (4H, m), 9,99, 10,12 y 11,84 (3H, 3 x br s); IR (sólido) 1676, 1614, 1586, 1573, 1514, 1483, 1395, 1299, 1262, 1242, 1214, 1168, 1089, 988; MS 445,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 198 [6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-14):**

Preparada de manera similar al Método M anteriormente descrito para dar un sólido blanco apagado; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 2,18 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,36 (4H, m), 2,41 (3H, s), 3,46 (4H, m), 5,91 (1H, s), 6,41 (1H, br s), 9,20 (1H, s), 11,87 (1H, s); IR (sólido); MS 320,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 199 (5-Metil-2H-pirazol-3-il)-[6-fenil-2-(9-propionilamino-fenilsulfanil)-pirimidin-4-il]-amina (IIIa-15):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido rosa pálido, p.f. 204-206°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 1,09-1,13 (3H, m), 2,00 (3H, s), 2,33-2,37 (2H, m), 5,40 (1H, br s), 6,95 (1H, br s), 7,50 (3H, m), 7,56-7,58 (2H, m), 7,76-7,78 (2H, m), 7,88 (2H, m), 9,99, 10,15 y 11,85 (3H, 3 x br s); IR (sólido) 1678, 1623, 1580, 1534, 1496, 1453, 1398, 1307, 1245, 1203, 1119, 1049, 1030, 1004; MS 431,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 200 [2-(4-Ciclopropanocarbonilamino-fenilsulfanil)-6-fenilpirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-16):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco apagado, p.f. 253-255°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 0,82-0,83 (4H, m), 1,83 (1H, m), 2,00 (3H, s), 5,41 (1H, br s), 6,88 (1H, br s), 7,42-7,50 (3H, m), 7,56-7,58 (2H, m), 7,76-7,78 (2H, m), 7,89 (2H, m), 9,99, 10,47 y 11,85 (3H, 3 x br s); IR (sólido) 1672, 1621, 1591, 1581, 1573, 1537, 1495, 1448, 1405, 1390, 1312, 1254, 1246, 1202, 1192, 1179, 1119,2, 1005, 959; MS 443,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 201 (5-Metil-2H-pirazol-3-il)-[6-fenil-2-[4-(propano-1-sulfonilamino)-fenilsulfanil]-pirimidin-4-il]-amina (IIIa-17):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco apagado, p.f. 232-235°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 0,94 (3H, t), 1,71 (2H, m), 2,12 (3H, s), 3,13 (2H, t), 5,59 (1H, s), 7,31 (2H, d), 7,49 (3H, s), 7,59 (2H, d), 7,85 (2H, s), 10,00 (1H, br s), 10,16 (1H, s), 12,05 (1H, br s); IR (sólido) 1628, 1587, 1545, 1525, 1496, 1455, 1311, 1255, 1236, 1212, 1186, 1140, 1032, 1001, 934; MS 481,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 202 [2-(4-Etanosulfonilamino-fenilsulfanil)-6-fenilpirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-18):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido amarillo pálido, p.f. 251-254°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 1,21 (3H, t), 2,12 (3H, s), 3,15 (2H, q), 5,59 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,49 (3H, s), 7,57 (2H, d), 7,85 (2H, s), 9,99 (1H, br s), 10,15 (1H, br s), 11,90 (1H, br s); IR (sólido) 1621, 1585, 1542, 1523, 1495, 1455, 1315, 1257, 1208, 1142, 1049, 1033, 1002, 932; MS 467,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 203 [2-(4-Acetamidofenil-sulfanil)-6-(2-metilfenil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-19):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 212-214°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 2,01 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,24 (3H, s), 5,43 (1H, s), 6,56 (1H, br s), 7,49-7,88 (9H, m), 10,00 (1H, br s), 10,23 (1H, s), 11,86 (1H, br s); IR (sólido) 1701, 1634, 1588, 1555, 1496, 1390, 1307, 1208, 1169, 823, 803; MS 431,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 204 [2-(4-Isobutanocarbonilamino-fenil-sulfanil)-6-fenilpirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-20):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco apagado, p.f. 241-243°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 0,95-0,96 (6H, m), 2,00 (3H, s), 2,11 (1H, m), 2,23-2,25 (2H, m), 5,43 (1H, br s), 6,95 (1H, br s), 7,50-7,58 (5H, m), 7,77-7,89 (4H, m), 10,00, 10,13 y 11,84 (3H, 3 x br s); IR (sólido) 1660, 1628, 1589, 1575, 1543, 1525, 1496, 1451, 1398, 1357, 1314, 1301, 1251, 1206, 1108, 995; MS 459,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 205 [2-(4-Acetamido-fenil-sulfanil)-5-metil-6-fenilpirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-21):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido rosa pálido, p.f. 276-277°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 1,98 (3H, s), 2,08 (6H, s), 5,41 (1H, br s), 7,47-7,55 (7H, m), 7,72-7,74 (2H, m), 8,89, 10,20 y 11,87 (3H, 3 x br s); IR (sólido) 1676, 1591, 1555, 1540, 1519, 1493, 1393, 1375, 1303, 1260, 1230, 1176, 1148, 1045, 1011, 969; MS 431,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 206 [2-(4-Acetamido-fenil-sulfanil)-6-(4-metoxifenil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-22):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco apagado, p.f. 241-245°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 1,99 (3H, s), 2,06 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,44 (1H, s), 7,03 (2H, d), 7,53 (2H, d), 7,71 (2H, s), 7,83 (2H, s), 10,12 (1H, s), 10,23 (1H, s), 11,84 (1H, s); IR (sólido) 1627, 1606, 1571, 1511, 1313, 1257, 1181, 830; MS 447,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 207 [6-(3-Acetamidofenil)-2-(4-acetamido-fenil-sulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-23):**

Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido marrón, p.f. 227-230°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 2,01 (3H, s), 2,11 (6H, s), 5,34 (1H, s), 6,99 (1H, br s), 7,41 (1H, t), 7,49-7,62 (3H, m), 3,71-3,76

(3H, m), 8,19 (1H s), 10,09-10,18 (2H, br s), 10,23 (1H, s), 12,20 (1H, br s); IR (sólido) 1635, 1573, 1533, 1488, 1372, 1318, 1297, 827, 798; MS 474,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 208 [2-(4-Isopropanosulfonilamino-fenil-sulfanil)-6-fenil-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-24):** Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 255-257°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 1,28 (6H, d), 2,14 (3H, s), 3,32 (1H, s), 5,60 (1H, s), 7,36 (2H, d), 7,49 (3H, s), 7,60 (2H, d), 7,85 (2H, s), 10,00 (1H, br s), 10,11 (1H, s), 11,92 (1H, br s); IR (sólido) 1625, 1587, 1574, 1545, 1525, 1495, 1313, 1295, 1257, 1234, 1136, 1000, 934; MS 481,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 209 {2-[4-(2-Dimetilamino-acetilamino)-fenilsulfanil]-6-fenil-pirimidin-4-il}-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-25):** Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco apagado, p.f. 213-215°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 2,00 (3H, s), 2,31 (6H, s), 3,15 (2H, s), 5,45 (1H, s), 6,83 (1H, br s), 7,46-7,51 (3H, m), 7,59 (2H, d), 7,80-7,92 (5H, m), 9,98 (1H, s), 10,05 (1H, s); IR (sólido) 1701, 1617, 1587, 1571, 1509, 1480, 1456, 1304, 1284, 1254, 1238, 1213, 1181, 1156, 987, 833, 782, 754, 695; MS 460,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 210 [2-(3-Cloro-bencilsulfanil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-26):** Preparada de manera similar al anteriormente descrito Método M para dar un sólido blanco, p.f. 224-225°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 2,17 (3H, s), 3,40-3,50 (4H, m), 3,60-3,71 (4H, m), 4,30 (2H, s), 5,95 (1H, brs), 6,41 (1H, brs), 7,23-7,55 (4H, m), 9,31 (1H, s), 11,89 (1H, brs); IR (sólido) 1557, 1476, 1442, 1401, 1314, 1232, 1121, 1018; MS 417,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 211 [2-(3-Cloro-bencilsulfanil)-6-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-27):** Preparada de manera similar al anteriormente descrito Método M para dar un sólido blanco, p.f. 101-102°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 2,15 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,28-3,41 (4H, m), 4,29 (2H, s), 5,78 (1H, brs), 6,20 (1H, brs), 7,10 (1H, brs), 7,21-7,50 (4H, m), 9,01 (1H, brs); IR (sólido) 1598, 1555, 1527, 1336, 1293, 1117, 1079, 974, 783; MS 405,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 212 [2-Bencilsulfanil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-28):** Preparada de manera similar al anteriormente descrito Método M para dar una goma amarilla; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,23 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,31-2,64 (4H, m), 3,30-3,65 (4H, m), 4,38 (2H, s), 5,83 (1H, s), 6,23 (1H, br s), 7,17-7,49 (5H, m), 7,98-8,18 (1H, m); IR (sólido) 1555, 1494, 1371, 1315, 1286, 1233, 999, 977, 801, 774, 709; MS 396,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 213 [2-Bencilsulfanil-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-29):** Preparada de manera similar al anteriormente descrito Método M para dar una espuma de color blanco apagado; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,31 (3H, s), 3,39-3,80 (8H, m), 4,39 (2H, s), 5,84 (1H, s), 6,25 (1H, brs), 7,20-7,50 (5H, m), 8,10 (1H, s); IR (sólido) 1557, 1486, 1442, 1314, 1229, 1213, 1121, 767, 698; MS 383,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 214 [2-(3-Cloro-bencilsulfanil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-30):** Preparada de manera similar al anteriormente descrito Método M para dar una espuma blanca; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,31 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,40-2,51 (4H, m), 3,56-3,69 (4H, m), 4,34 (2H, s), 5,85 (1H, s), 6,29 (1H, brs), 6,89 (1H, s), 7,18-7,50 (4H, m); IR (sólido) 1553, 1514, 1484, 1446, 1277, 1228, 999, 799; MS 430,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 215 [2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-31):** Preparada de manera similar al Método M anteriormente descrito para dar un aceite amarillo; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,28 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,44-2,45 (4H, m), 3,62 (4H, m), 3,80 (3H, s), 4,34 (2H, s), 5,32 (1H, s), 6,28 (1H, br s), 6,83-6,85 (2 H, m), 7,34-7,36 (2H, m); IR (sólido) 1659, 1554, 1508, 1485, 1449, 1366, 1318, 1302, 1277, 1230, 1166, 1146, 1030, 999, 973, 948; MS 443,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 216 [2-(9-Acetamido-fenil-sulfanil)-6-terc-butil-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-32):** Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 227-228°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 1,10 (3H, br s), 1,20 (9H, s), 2,00 (3H, s), 2,35 (2H, q), 5,35 (1H, br s), 6,55 (1H, br s), 7,55 (2H, d), 7,75 (2H, d), 10,1 (1H, br s), 1,15 (1H, s), 12,1 (1H, br s); IR (sólido); MS (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 217 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[6-fenil-2-(4-propionilamino-fenil-sulfanil)-pirimidin-4-il]-amina (IIIa-33):** Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco apagado, p.f. 208-209°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 0,52 (2H, m), 0,80 (2H, m), 1,08-1,10 (3H, m), 1,65 (1H, br s), 2,33-2,37 (2H, m), 5,50 (1H, br s), 7,03 (1H, br s), 7,47 (3H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 7,76-7,77 (2H, m), 7,88-7,98 (2H, m), 10,00, 10,11 y 11,86 (3H, 3 x br s); IR (sólido) 1676, 1617, 1575, 1539, 1520, 1485, 1459, 1418, 1395, 1304, 1255, 1243, 1215, 1161, 1071, 990; MS 457,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 218 [2-(3-Cloro-bencilsulfanil)-6-(piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-34):** Preparada de manera similar al Método M anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 234-235°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 1,40-1,64 (6H, m), 2,13 (3H, s), 3,42-3,51 (4H, m), 4,27 (2H, s), 5,85 (1H, br s), 6,46 (1H, brs), 7,23-7,41 (3H, m), 7,48 (1H, s), 9,18 (1H, s), 11,83 (1H, s); IR (sólido) 1598, 1546, 1483, 1398, 1317, 1227, 974, 798, 779; MS 415,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 219 {5-Metil-2H-pirazol-3-il}-{2-[4-(morfolinasulfonil)-bencilsulfanil]-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il}-amina (IIIa-35):** Preparada de manera similar al Método M anteriormente descrito para dar un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  2,24 (3H, s), 2,90-3,01 (4H, m), 3,29-3,36 (4H, m), 3,48-3,57 (4H, m), 3,67-3,75 (4H, m), 4,43 (2H, s), 5,82-6,10 (2H, m), 7,50-7,70 (5H, m); IR (sólido) 1550, 1483, 1441, 1346, 1308, 1255, 1160, 1112, 941, 726; MS 532,5 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 220 {6-(2-Metoxi-etilamino)-2-[4-(morfolinasulfonil)-bencilsulfanil]-pirimidin-4-il}-{5-metil-2H-pirazol-3-il}-amina (IIIa-36):** Preparada de manera similar al Método M anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 193-195°C;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  2,15 (3H, s), 2,79-2,89 (4H, m), 3,34 (3H, s), 3,40-3,51 (4H, m), 3,59-3,67 (4H, m), 4,41 (2H, s), 5,76-5,72 (1H, m), 6,20 (1H, brs), 7,10 (1H, brs), 7,61-7,74 (4H, m), 9,03 (1H, brs), 11,81 (1H, brs); IR (sólido) 1593, 1555, 1484, 1350, 1298, 1255, 1160, 1107, 936; MS 520,5 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 221 {6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[4-(morfolinasulfonil)-bencilsulfanil]-pirimidin-4-il}-{5-metil-2H-pirazol-3-il}-amina (IIIa-37):** Preparada de manera similar al Método M anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 206-207°C;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  2,09 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,26-2,40 (4H, m), 2,78-2,88 (4H, m), 3,38-3,49 (4H, m), 3,56-3,67 (4H, m), 4,41 (2H, s), 5,82 (1H, brs), 6,42 (1H, brs), 7,60-7,74 (4H, m), 9,26 (1H, s), 11,89 (1H, brs); IR (sólido) 1583, 1558, 1479, 1346, 1231, 1160, 1112, 998, 969, 926; MS 545,5 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 222 [6-Metoximetil-2-(4-propionilamino-fenil-sulfanil)-pirimidin-4-il]-{5-metil-2H-pirazol-3-il}-amina (IIIa-38):** Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  1,03-1,14 (3H, m), 2,00 (3H, s), 2,29-2,40 (2H, m), OMe under DMSO, 4,22 (2H, m), 5,26 (1H, brs), 6,45 (1H, brs), 7,44-7,56 (2H, m), 7,68-7,80 (2H, m), 9,86 (1H, brs), 10,11 (1H, s), 11,79 (1H, brs); IR (sólido) 1670, 1593, 1517, 1979, 1393, 1360, 1269, 1174, 1107; MS 399,4 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 223 [2-(4-Metoxicarbonil-fenil-sulfanil)-6-metoximetil-pirimidin-4-il]-{5-metil-2H-pirazol-3-il}-amina (IIIa-39):** Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 204-205°C;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  1,89 (3H, brs), 3,85 (3H, s), OMe en DMSO, 4,23 (2H, s), 5,22 (1H, brs), 6,51 (1H, brs), 7,70-7,81 (2H, m), 7,96-8,06 (2H, m), 9,99 (1H, brs), 11,85 (1H, brs); IR (sólido) 1721, 1621, 1583, 1519, 1484, 1289, 1271, 1178, 1119, 1109, 997, 841; MS 386,3 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 224 [2-(3,5-Dimetoxi-bencilsulfanil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-{5-metil-2H-pirazol-3-il}-amina (IIIa-40):** Preparada de manera similar al Método M anteriormente descrito para dar un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  2,15 (3H, s), 3,40-3,49 (4H, m), 3,60-3,74 (10H, m), 4,25 (2H, s), 5,88 (1H, brs), 6,31-6,61 (5H, m), 9,32 (1H, s), 11,86 (1H, s); IR (sólido) 1581, 1556, 1470, 1439, 1315, 1232, 1205, 1159, 1144; MS 443,4 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 225 [2-(3,5-Dimetoxi-bencilsulfanil)-6-pirrolidin-4-il-pirimidin-4-il]-{5-metil-2H-pirazol-3-il}-amina (IIIa-41):** Preparada de manera similar al Método M anteriormente descrito para dar un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  1,80-1,97 (4H, m), 2,15 (3H, s), 3,43-3,45 (4H, m), 3,69 (6H, s), 4,26 (2H, s), 5,85 (1H, brs), 6,18 (1H, brs), 6,35 (1H, brs), 6,60 (2H, s), 9,12 (1H, s), 11,88 (1H, s); IR (sólido) 1598, 1560, 1474, 1470, 1346, 1303, 1207, 1136, 1050; MS 427,4 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 226 {5-Metil-2H-pirazol-3-il}-[6-morfolin-4-il-2-(naftaleno-2-ilmetilsulfanil)-pirimidin-4-il]-amina (IIIa-42):** Preparada de manera similar al Método M anteriormente descrito para dar un sólido blanco apagado;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  2,15 (3H, s), 3,37-3,50 (4H, m), 3,59-3,70 (4H, m), 4,48 (2H, s), 5,88 (1H, brs), 6,40 (1H, brs), 7,40-7,60 (3H, m), 7,78-7,95 (4H, m), 9,30 (1H, s), 11,89 (1H, brs); IR (sólido) 1607, 1555, 1484, 1441, 1398, 1365, 1308, 1231, 1179, 1112; MS 433,4 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 227 {2-(4-Acetamido-fenil-sulfanil)-6-[4-(3-dimetilamino-propoxy)-fenil]-pirimidin-4-il}-{5-metil-2H-pirazol-3-il}-amina (IIIa-43):** Preparada de manera similar al Método N anteriormente descrito para dar un sólido blanco, p.f. 219-222°C;  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,97-2,07 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,30 (6H, s), 2,52 (2H, t), 4,09 (2H, t), 5,56 (1H, s), 6,80 (1H, br s), 6,99 (2H, d), 7,60 (2H, d), 7,68-7,78 (3H, m), 7,85 (2H, d); IR (sólido) 1606, 1590, 1512, 1482, 1309, 1250, 1238, 1210, 1178, 1151, 1055, 989, 824, 711, 690, 665, 656; MS 518,4 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 228 [2-(4-Acetamidofenilsulfanil)-6-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-{5-metil-2H-pirazol-3-il}-amina (IIIa-44):** Preparada de manera similar al Método P anteriormente descrito para dar un sólido blanco; MS 426,4 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 229 [6-Hidroximetil-2-(4-propionilamino-fenil-sulfanil)-pirimidin-4-il]-{5-metil-2H-pirazol-3-il}-amina (IIIa-45):** Preparada a partir de IIIa-48 según el Método O para dar un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  1,08-1,18 (3H, m), 1,96 (3H, brs), 2,29-2,40 (2H, m), 4,20-4,40 (3H, m), 5,20-5,46 (2H, m), 6,56 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,79 (2H, d), 9,90 (1H, brs), 10,13 (1H, s), 11,78 (1H, brs); MS 385,4 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 230 [2-(4-Acetamido-fenil-sulfanil)-pirimidin-4-il]-{5-metil-2H-pirazol-3-il}-amina (IIIa-46):** Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido blanco apagado, p.f. 249-250°C;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  1,99 (3H, s), 2,08 (3H, s), 5,38 (1H, br s), 6,45 (1H, br s), 7,50 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,98 (1H, d), 9,89 (1H, br s), 10,19 (1H, br s), 11,83 (1H, br s); IR (sólido) 1657, 1609, 1584, 1515, 1494, 1468, 1395, 1372, 1355, 1330, 1316, 1201, 1175, 1157, 1027, 993; MS 341,4 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 231 [6-(1-Butoxicarbonil)-2-(4-propionilamino-fenil-sulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-47):** Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido amarillo;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  0,90-0,98 (3H, m), 1,03-1,12 (3H, m), 1,31-1,45 (2H, m), 1,60-1,71 (2H, m), 1,94 (3H, brs), 2,29-2,40 (2H, m), 4,20-4,30 (2H, m), 5,25 (1H, brs), 7,08 (1H, brs), 7,49-7,55 (2H, m), 7,72-7,81 (2H, m), 10,15 (1H, brs), 10,32 (1H, brs), 11,89 (1H, brs); IR (sólido) 1736, 1679, 1622, 1584, 1517, 1489, 1284, 1174; MS 455,4 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 232 [6-Metoxicarbonil-2-(4-propionilamino-fenil-sulfanil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IIIa-48):** Preparada de manera similar al Método L anteriormente descrito para dar un sólido amarillo;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  1,10 (3H, t), 1,94 (3H, brs), 2,35 (2H, q), 3,84 (3H, s), 5,22 (1H, brs), 7,05 (1H, s), 7,52 (2H, d), 7,79 (2H, d), 10,18 (1H, brs), 10,38 (1H, brs), 11,89 (1H, brs); IR (sólido) 1741, 1679, 1617, 1589, 1512, 1484, 1374, 1284, 1250; MS 413,4 (M+H) $^+$ .

## Ensayos biológicos

La actividad de los compuestos como agentes inhibidores de las proteína-quinasas puede ensayarse *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 de la actividad ATPasa de la proteína-quinasa activada. Los ensayos *in vitro* cuantifican la capacidad del agente inhibidor para enlazarse a la proteína-quinasa. El enlace del inhibidor puede medirse radiomarcando el inhibidor antes del enlace, aislando el complejo inhibidor/proteína-quinasa y determinando la cantidad de producto enlazado radiomarcado. Alternativamente, el enlace del inhibidor puede determinarse realizando un experimento de competición en el que nuevos agentes inhibidores se incuban con la proteína-quinasa enlazada a conocidos radioligandos.

### Ejemplo 1 de ensayo biológico

#### Determinación de $K_i$ de la inhibición de GSK-3

Los compuestos fueron explorados respecto a su capacidad para inhibir la actividad de GSK-3 $\beta$  (AA 1-420) usando un sistema enzimático acoplado (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249). Las reacciones se llevaron a cabo en una disolución que contenía HEPES 100 mM (pH 7,5),  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 25 mM, NADH 300  $\mu\text{M}$ , DTT 1 mM y DMSO 1,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron ATP 20  $\mu\text{M}$  (Sigma Chemicals, St Louis, MO) y péptido 300  $\mu\text{M}$  (HSSPHQS ( $\text{PO}_3\text{H}_2$ ) EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA). Las reacciones se llevaron a cabo a 30°C y GSK-3 $\beta$  20 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimático acoplado fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300  $\mu\text{M}$ , piruvato quinasa 30  $\mu\text{g/mL}$  y lactato deshidrogenasa 10  $\mu\text{g/mL}$ .

Se preparó una disolución tampón madre de ensayo que contenía todos los reaccionantes listados anteriormente con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. La disolución tampón madre de ensayo (175  $\mu\text{L}$ ) se incubó en una placa de 96 pocillos con 5  $\mu\text{L}$  del compuesto de ensayo de interés en concentraciones finales que se extendían de 0,002  $\mu\text{M}$  a 30  $\mu\text{M}$  a 30°C durante 10 min. Típicamente, se llevó a cabo una titulación de 12 puntos preparando diluciones en serie (a partir de disoluciones madre 10 mM del compuesto) de los compuestos de ensayo con DMSO en placas hija. La reacción se inició mediante la adición de 20  $\mu\text{L}$  de ATP (concentración final 20  $\mu\text{M}$ ). Las velocidades de reacción se obtuvieron usando un lector de placas Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) en 10 min a 30°C. Los valores de  $K_i$  se determinaron a partir de los datos de velocidad en función de la concentración de inhibidor.

Se mostró que los siguientes compuestos tenían valores de  $K_i$  para GSK-3 menores que 0,1  $\mu\text{M}$ : IIIa-2, IIIa-3, IIIa-6, IIIa-17, IIIa-18, IIIa-24, y IIIa-27.

Se mostró que los siguientes compuestos tenían valores de  $K_i$  para GSK-3 entre 0,1 y 1,0  $\mu\text{M}$ : IIIa-1, IIIa-4, IIIa-5, IIIa-7, IIIa-8, IIIa-10, IIIa-11, IIIa-19, IIIa-22, IIIa-23, IIIa-26, IIIa-29, IIIa-30, IIIa-31, IIIa-33, IIIa-34, IIIa-37, y IIIa-42.

Se mostró que los siguientes compuestos tenían valores de  $K_i$  para GSK-3 entre 1,0 y 7,0  $\mu\text{M}$ : IIIa-15, IIIa-16, IIIa-21, IIIa-28, IIIa-35, IIIa-36, IIIa-38, IIIa-41, IIIa-43, IIIa-45, y IIIa-49.

### Ejemplo 2 de ensayo biológico

#### Determinación de la inhibición de Aurora-2

Los compuestos fueron explorados de la siguiente manera respecto a su capacidad para inhibir Aurora-2 usando un sistema enzimático acoplado (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249).

A una disolución tampón madre de ensayo que contenía HEPES 0,1 M (pH 7,5),  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 1 mM, NaCl 25 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 mM, piruvato quinasa 30  $\text{mg/mL}$ , lactato deshidrogenasa 10  $\text{mg/mL}$ , ATP 40 mM y péptido 800  $\mu\text{M}$  (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) se añadió una disolución en DMSO de un compuesto de la presente invención hasta una concentración final de 30  $\mu\text{M}$ . La mezcla resultante se incubó a 30°C durante 10 min. La reacción se inició mediante la adición de 10  $\mu\text{L}$  de la disolución madre de Aurora-2 para dar una concentración final de 70 nM en el ensayo. Las velocidades de reacción se obtuvieron monitorizando la absorbancia

a 340 nm en un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C usando un lector de placas BioRad Ultramark (Hercules, CA). Los valores de  $K_i$  se determinaron a partir de los datos en función de la concentración de inhibidor.

Se mostró que los siguientes compuestos tenían valores de  $K_i$  para Aurora-2 menores que 0,1  $\mu\text{M}$ : IIIa-1 a IIIa-8, IIIa-10 a IIIa-13, IIIa-15 a IIIa-32, IIIa-36 a IIIa-41, y IIIa-44 a IIIa-49.

- 5 Se mostró que los siguientes compuestos tenían valores de  $K_i$  para Aurora-2 entre 0,1 y 1,0  $\mu\text{M}$ : IIIa-14, y IIIa-33 a IIIa-35.

Se mostró que los siguientes compuestos tenían valores de  $K_i$  para Aurora-2 entre 1,0 y 10,0  $\mu\text{M}$  for: IIIa-42, y IIIa-43.

### Ejemplo 3 de ensayo biológico

#### 10 ENSAYO DE INHIBICIÓN DE SRC

Los compuestos fueron evaluados como agentes inhibidores de la quinasa Src de ser humano usando un ensayo basado en la radioactividad o un ensayo espectrofotométrico.

##### Ensayo A de inhibición de Src: ensayo basado en la radioactividad

- 15 Los compuestos fueron ensayados como agentes inhibidores de la quinasa Src recombinante de ser humano de longitud completa (de Upstate Biotechnology, n° cat. 14-117) expresada y purificada en células de baculovirus. La actividad de la quinasa Src se monitorizó siguiendo la incorporación de  $^{33}\text{P}$  de ATP en la tirosina de un sustrato polímero poli Glu-Tir al azar de composición, Glu:Tir = 4:1 (Sigma, n° cat. P-0275). Lo que sigue fueron las concentraciones finales de los componentes de ensayo: HEPES 0,05 M, pH 7,6,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 2 mM, BSA 0,25 mg/mL, ATP 10  $\mu\text{M}$  (1-2  $\mu\text{Ci}$  de  $^{33}\text{P}$ -ATP por reacción), poli Glu-Tir 5 mg/mL, y 1-2 unidades de quinasa Src recombinante de ser humano. En un ensayo típico, todos los componentes de la reacción con la excepción de ATP se premezclaron y se tomó una alícuota en pocillos de placas de ensayo. Los agentes inhibidores disueltos en DMSO se añadieron a los pocillos para dar una concentración final en DMSO de 2,5%. La placa de ensayo se incubó a 30°C durante 10 min antes de iniciar la reacción con  $^{33}\text{P}$ -ATP. Después de 20 min de reacción, las reacciones se pararon rápidamente con 150  $\mu\text{L}$  de ácido tricloroacético al 10% (TCA) que contenían  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  20 mM.
- 20 Las muestras así tratadas se transfirieron entonces a una placa de filtración de 96 pocillos (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, n° cat 7700-3310) instalada sobre una múltiple toma de vacío de la placa de filtración. Las placas de filtración se lavaron cuatro veces con TCA al 10% que contenía  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  20 mM y luego 4 veces con metanol. A continuación, se añadieron a cada pocillo 200  $\mu\text{L}$  de fluido de centelleo. Las placas se sellaron y la cantidad de radioactividad asociada con los filtros se cuantificó en un contador de centelleo TopCount. La radioactividad incorporada se representó en función de la concentración de inhibidor. Los datos se ajustaron a un modelo cinético de inhibición competitiva para obtener las  $K_i$  del compuesto.
- 25 30

##### Ensayo A de inhibición de Src: ensayo de espectrofotometría

- 35 El ADP producido a partir de ATP por fosforilación del sustrato poli Glu-Tir, catalizada por la quinasa Src recombinante de ser humano, se cuantificó usando un ensayo enzimático acoplado (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249). En este ensayo, una molécula de NADH se oxida a NAD por cada molécula de ADP producida en la reacción con la quinasa. La desaparición de NADH puede seguirse convenientemente a 340 nm.

- 40 Las siguientes fueron las concentraciones finales de los componentes de ensayo: HEPES 0,025 M, pH 7,6,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 2 mM, poli Glu-Tir 0,25 mg/ml, y 25 nM de quinasa Src recombinante de ser humano. Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimática acoplado fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 200  $\mu\text{M}$ , piruvato quinasa 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y lactato deshidrogenasa  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

- 45 En un ensayo típico, todos los componentes de reacción con la excepción de ATP se premezclaron y se tomaron partes alícuotas en pocillos de placas de ensayo. Los agentes inhibidores disueltos en DMSO se añadieron a los pocillos para dar una concentración final en DMSO de 2,5%. La placa de ensayo se incubó a 30°C durante 10 min antes de iniciar la reacción con ATP 100  $\mu\text{M}$ . El cambio de absorbancia a 340 nm con el tiempo, la velocidad de reacción, se monitorizó en un lector de placas Molecular Devices. Los datos de velocidad en función de la concentración de inhibidor se ajustaron a un modelo cinético de inhibición competitiva para obtener las  $K_i$  del compuesto.

Se mostró que los siguientes compuestos tenían un valor de  $K_i < 100$  nM para Src: IIIa-1, IIIa-6 a IIIa-8, y IIIa-26 a IIIa-30.

- 50 Se mostró que los siguientes compuestos tenían un valor de  $K_i$  para Src entre 100 nM y 1  $\mu\text{M}$ : IIIa-2 a IIIa-5, IIIa-11, IIIa-14 a IIIa-18, IIIa-22 a IIIa-24, IIIa-31, IIIa-33, IIIa-35, IIIa-38 a IIIa-43, y IIIa-47.

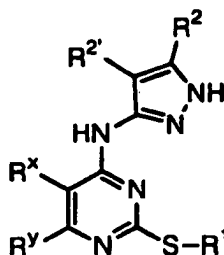
Se mostró que los siguientes compuestos tenían un valor de  $K_i$  para Src entre 1  $\mu\text{M}$  y 6  $\mu\text{M}$ : IIIa-13, IIIa-21, IIIa-25, IIIa-34, IIIa-36, IIIa-37, y IIIa-44.



Aunque los presentes inventores han presentado varias realizaciones de esta invención, es evidente que la construcción básica puede alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención será definido por las reivindicaciones adjuntas más que por las realizaciones específicas, las cuales se han representado a modo de ejemplo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IIIa:



IIIa

1.

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

- 5  $R^x$  y  $R^y$  se seleccionan de  $T-R^3$  o  $L-Z-R^3$ ;

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

- 10 El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo D está independientemente sustituido por oxo,  $T-R^5$ , o  $V-Z-R^5$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D está independientemente sustituido por  $-R^4$ ;

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

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

- 15 L es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

- 20  $R^2$  y  $R^2'$  se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado seleccionado de pirido, pirimido y un anillo carbociclilo insaturado de 6 miembros, en los que cada átomo de carbono sustituible del anillo de dicho anillo condensado formado por  $R^2$  y  $R^2'$  está independientemente sustituido por halo, oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$ , o  $-V-R^6$ , y cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo de dicho anillo formado por  $R^2$  y  $R^2'$  está independientemente sustituido por  $R^4$ ;

- 25  $R^3$  se selecciona de  $-R$ ,  $-halo$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$ ),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=NOR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^4)_2$ ;

cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de  $C_{1-6}$ , arilo de  $C_6-10$ , un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo de heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

- 30 cada  $R^4$  está independientemente seleccionado de  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-CON(R^7)_2$ , o  $-SO_2R^7$ ;

cada  $R^5$  está independientemente seleccionado de  $-R$ , halo,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , o  $-OC(=O)N(R^4)_2$ ;

- 35 V es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

W es  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ , o  $-CON(R^6)-$ ;

- 5 cada  $R^6$  está independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático de  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, o dos grupos  $R^6$  sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman juntos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

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

- 10 Los grupos  $R^x$  preferidos de fórmula **IIIa** incluyen hidrógeno, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático de  $C_{1-4}$  tal como metilo, etilo, ciclopropilo, o isopropilo;

en la que los grupos arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo y cadena de alquilideno están opcionalmente sustituidos.

- 15 2. El compuesto según la reivindicación 1, en la que dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a)  $R^x$  es hidrógeno, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático de  $C_{1-4}$ ;
- (b)  $R^y$  es  $T-R^3$  o  $L-Z-R^3$ , en los que T es un enlace de valencia o un metileno y  $R^3$  es  $-R$ ,  $-N(R^4)_2$ , o  $-OR$ ;
- (c)  $R^1$  es  $T-(\text{Anillo D})$ , en el que T es un enlace de valencia o una unidad de metileno; y
- (d) El anillo D es un anillo heteroarilo o arilo monocíclico de 5-7 miembros o bicíclico de 8-10 miembros.

- 20 3. El compuesto según la reivindicación 2, en la que dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a)  $R^y$  es  $T-R^3$  o  $L-Z-R^3$ , en los que T es un enlace de valencia o un metileno y  $R^3$  se selecciona de  $-R$ ,  $-OR$ , o  $-N(R^4)_2$ , en los que R se selecciona de hidrógeno, un grupo alifático de  $C_{1-6}$ , o un anillo heterociclilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros;

- 25 (b)  $R^1$  es  $T-(\text{Anillo D})$ , en el que T es un enlace de valencia;

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

- (d) L es  $-O-$ ,  $-S-$ , o  $-N(R^4)-$ .

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

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

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

- 35 (c)  $R^1$  es  $T-(\text{Anillo D})$ , en el que T es un enlace de valencia y el anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el anillo D está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados de  $-\text{halo}$ ,  $-CN$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , un grupo alifático de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido,  $-OR$ ,  $-\text{CO}_2R$ ,  $-\text{CONH}(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ , o  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ .

5. Una composición, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 40 6. La composición según la reivindicación 5, que además comprende un agente terapéutico adicional.

7. La composición según la reivindicación 5, en la que dicha composición se formula para la administración a un ser humano.

8. Un método *ex-vivo* para inhibir la actividad de Aurora-2, GSK-3, o Src en una muestra biológica, que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

- 45 9. Una composición según la reivindicación 5, o la reivindicación 6, o un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para usar en la inhibición de la actividad de Aurora-2 en un paciente.

10. Una composición según la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, o un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por Aurora-2.
11. La composición según la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, o un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para usar en el tratamiento del cáncer de colon, mama, estómago u ovarios.
- 5 12. La composición o el compuesto para usar según la reivindicación 11, que además comprende un agente terapéutico adicional.
13. La composición o el compuesto para usar según la reivindicación 12, en la que dicho agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico.
- 10 14. Una composición según la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, o un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para usar en la inhibición de GSK-3 en un paciente.
- 15 15. Una composición según la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, o un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para usar en la inhibición de la actividad de GSK-3 en un paciente.
- 20 16. Una composición según la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, o un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por GSK-3.
- 15 17. La composición o el compuesto según la reivindicación 16, en la que dicha enfermedad mediada por GSK-3 se selecciona de diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia de cardiomiocitos, reperfusión/isquemia o calvicie.
- 20 18. Una composición según la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, o un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para usar en potenciar la síntesis del glucógeno o disminuir la concentración en sangre de glucosa en un paciente.
- 25 19. Una composición según la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, o un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para usar en la inhibición de la producción de la proteína Tau hiperfosforilada en un paciente.
- 30 20. Una composición según la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, o un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para usar en la inhibición de la fosforilación de  $\beta$ -catenina en un paciente.
21. Una composición según la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, o un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para usar en la inhibición de la actividad Src en un paciente.
- 30 22. Una composición según la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, o un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por Src en un paciente.
- 35 23. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o de una composición según la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada de diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia de cardiomiocitos, reperfusión/isquemia o calvicie.